FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 N° 7

TITRE DE LA THÈSE

LA KANAMYCINE DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

présentée
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 22 Janvier 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Marie Paule VIGNES
née le 11 Septembre 1936
à AGEN (Lot et Garonne)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550016_0026

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 N° 7

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

TITRE DE LA THÈSE

LA KANAMYCINE DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

présentée
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 22 Janvier 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Marie Paule VIGNES
née le 11 Septembre 1936
à AGEN (Lot et Garonne)

Faculté Mixte de Médecine
& de Pharmacie de LYON

PERSONNEL de la FACULTE

M.J. LEPINE : Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M.H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MMrs: M. LEVRAT Assesseur
L. REVOL, Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM.	HERMANN	Physiologie
	CIBERT	Clinique Urologique
	PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
	DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène Mentale
	ROCHET	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
	CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
	WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
	PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
	FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaire
	CROIZAT	Clinique Médicale C
	ENSELME	Clinique Biologique et Médicale
	MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
	GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie Orthopédique et de Chirurgie Infantile
	REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
	POLLOSSON	Clinique Gynécologique
	PIGEAUD	Clinique Obstétricale
	BOURRET	Médecine du Travail
	LEVRAT	Clinique Médicale A
	SOHIER	Hygiène et Action Sanitaire Sociale
	DUCLOS	Clinique Stomatologique
	BERNHEIM	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Ier Âge
	JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
	NETIEN	Botanique et Cryptogamie
	BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
	BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
	ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
	COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie & d'Audio-Phonologie
	PAUFIQUE	Clinique d'Ophtalmologique
	THIERS	Clinique de Dermatologie, syphiligraphie et Allergologie
	BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie
	CREYSSEL	Clinique Traumatologique des Membres
	DARGENT	Cancérologie
	GUICHARD	Anatomie Pathologique
	Girard Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
	LATARJET	Anatomie

MM.	PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie Médicale
	GALY	Physio-pathologie des Voies Respiratoires
	KEHL	Histologie et Embryologie
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
	MONNET	Bactériologie

Professeurs à Titre Personnel

BERGER	Physique Nucléaire appliquée à la Médecine
DORCHE	Technologie Pharmaceutique

Professeurs sans Chaire

BANSSILLON	Obstétrique	CHATONNET	Physiologie
ROMAN	Parasitologie	CIER André	Pharmacie Chimique & Pharmacologie
BERTOYE	Bactériologie		
CIER J. François	Physiologie	PERROT	Chimie organique & toxicologie.

Maitres de Conférences Agreges

Médecine

FEROLDI	Anatomie Pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie Biologique et Médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLLET Jean	Hygiène
GARIN Jean Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
BOUCHET Alain	Anatomie
TOMMASI Michel	Anatomie Pathologique
RIFFAT Georges	Hygiène
JOUVET Michel	Pathologie Expérimentale
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie

Pharmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie
MALLEIN René	Chimie Analytique
GRAS Jean	Chimie Biologique
PEYRIN Jean-Ollivier	Physique

Agrégés en Exercice

MM.	MATHIEU Jacques	Obstétrique
	MARION Joseph	Orthopédie
	GUINET Paul	Médecine Générale
	PONT Maurice	Médecine Générale

MM. VIGNON Georges	Médecine Générale
REVOL Louis	Médecine Générale
PLAUCHU Marcel	Médecine Générale
TRAEGER Jules	Médecine Générale
MARION Pierre	Chirurgie Générale
MICHAUD Pierre	Chirurgie Générale
JAUBERT de BEAUJEU Michel	Chirurgie Générale
SAUTOT Jean	Chirurgie Générale
GUILLEMIN Georges	Chirurgie Générale
BURTHIAULT René	Obstétrique
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie
FRANCOIS René	Pédiatrie
FREIDEL Charles	Stomatologie
DEVIC Michel	Médecine Générale
DESPIERRES Charles	Médecine Générale
de MOURGUES Georges	Chirurgie Générale
FRANCILLON Jacques	Chirurgie Générale
SAUBIER Eugène	Chirurgie Générale
COLOMB Daniel	Dermatologie
COLIN Marcel	Médecine Légale
TOLOT François	Médecine du travail
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie
SCHOTT Bernanrd	Neuro-Psychiatrie
DUMONT Martial	Obstétrique
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
DURAND Louis	Urologie
GARDE Alexandre	Médecine Générale
PERRIN André	Médecine Générale
LARBRE François	Médecine Générale
MORNEX René	Médecine Générale
NORMAND Jean	Médecine Générale
MARET Gilbert	Chirurgie Générale
DESCOTES Jacques	Chirurgie Générale
CHASSARD Jean-Louis	Electro-Radiologie
ALLEGRE Georges	Neuro-Chirurgie
HUGONNIER René	Ophtalmologie
FAYSSE Robert	Orthopédie
GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie
KALB Jean-Claude	Pneumo-Phtisiologie

Examinateurs de la Thèse :

Président ... M. GALY

Assesseurs .. M. PLAUCHU

M. GIGNOUX

M. LEDRU

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A notre Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR GALY

Professeur de Physiopathologie des voies respiratoires à la Faculté de Médecine de LYON

Nous lui sommes très reconnaissant du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence du Jury de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre très respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEDRU

Professeur de Clinique Médicale à l'Ecole de Médecine de GRENOBLE

Il a bien voulu nous confier la réalisation de cette thèse.

Il nous a reçu avec une extrême bienveillance dans son service où nous avons bénéficié de son enseignement pendant un semestre d'externat et n'a cessé de nous guider au cours de ce travail

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration et de nos remerciements.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé M. PLAUCHU
Professeur de Pathologie Médicale à la Faculté de Médecine de LYON

Monsieur le Professeur Agrégé M. GIGNOUX
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de LYON

Monsieur le Professeur Agrégé J. LEDRU
Professeur de Clinique Médicale à l'Ecole de Médecine de GRENOBLE

Nous les remercions bien sincèrement d'avoir accepté de faire partie du Jury de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PIAGET

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Grenoble

Nous lui devons les audiogrammes de cette thèse. Nous lui exprimons ici notre reconnaissance.

Nous remercions Messieurs les Docteurs OCCELLI et CORRIOL qui nous ont communiqué la documentation nécessaire.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

- Mr. le Professeur BONNIOT
- Mr. le Professeur Agrégé BARRIE
- Mr. le Professeur LEDRU

Externat

- Mr. le Professeur Agrégé PIAGET
- Mr. le Docteur FOUILLET
- Mr. le Professeur BETHOUX
- Mr. le Professeur GRANDMAISON
- Mr. Le Professeur MARTIN-NOEL
- Mr. le Docteur DESCHAMPS
- Mr. Le Docteur GROULADE

I N T R O D U C T I O N

L'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques usuels, la toxicité de certaines drogues, l'indiscipline des malades responsable de thérapeutique anarchique insuffisante, font qu'on ne peut pas négliger dans l'armement antituberculeux les produits nouveaux venus qui peuvent permettre de prendre le relais ou de compléter un traitement aux antibiotiques usuels et majeurs : Streptomycine, Isoniazide, P A S.

Les chercheurs découvrent sans cesse de nouveaux produits, dont certains gardent leur place prépondérante ; d'autres sont détronés par l'apparition de nouveaux venus ; d'autres voient leur activité diminuée très vite, leur intérêt disparaitre.

A l'heure actuelle plus de cinq cents antibiotiques ont été étudiés dont simplement quelques uns sont entrés dans la pratique courante. Parmi ceux ci La Kanamycine présente un intérêt thérapeutique certain.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES

-:-

C'est en 1957 que HAMAO UMEZAWA et ses collaborateurs de l'Institut National de la Santé de TOKYO ont découvert un nouvel antibiotique la KANAMYCINE. Celui-ci fit alors l'objet aux Etats-Unis d'études approfondies de la part desservices de recherche des LABORATOIRES BRISTOL. L'Académie des Sciences de NEW YORK lui a consacré sous la présidence de M. FINLAND en Juillet 1958 une conférence. Lors du dernier symposium sur les antibiotiques à WASHINGTON en Octobre 1958 de nombreuses communications concernaient ce nouvel agent antibactérien.

L'organisme producteur de Kanamycine est un type particulier d'Actinomyces, découvert par UMEZAWA dans un échantillon de sol de la région de NAGANO au JAPON (souche initiale K 25) et appelé par lui, Streptomycès Kanamyceticus.

Le spectre antibactérien de la Kanamycine est très large, il couvre la plupart des germes Gram + et Gram - et Mycobacterium tuberculosis.

-:-:-:-:-:-

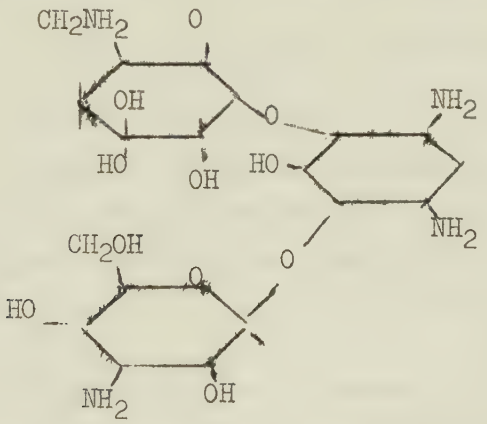
PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES

La Kanamycine se présente sous la forme d'une poudre blanche cristallisée très hygroscopique. Cet antibiotique basique (c'est une base azotée) a un poids moléculaire de 484. Par chromatographie on a pu séparer une Kanamycine A et une Kanamycine B plus active expérimentalement mais plus toxique.

Le P H des solutions est compris entre 7,8 et 8,2 dans les conditions normales d'utilisation.

UMEZAWA, MAEDA, OGAWA et CRON ont établi que la molécule de Kanamycine est constituée de deux sucres reliées à la desoxy-2-streptamine.

La Kanamycine répond à la formule développée suivante :



Cette structure moléculaire est voisine de celle de la streptomycine et de la néomycine.

La formule brute du sulfate (1) utilisée habituellement en thérapeutique est :

$$C_{18}\ H_{36}\ O_{11}\ N_4\ SO_4\ H_2O$$

---

(1) La Kanamycine est le nom déposé par les Laboratoires BRISTOL pour le sulfate de Kanamycine.

PROPRIETES BACTERIOLOGIQUES
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I SPECTRE ANTIBACTERIEN

Les premiers travaux sur le spectre antibactérien de la Kanamycine relatés par TAKEUCHI ont montré qu'il s'agissait d'un antibiotique à spectre large actif sur les germes gram plus et gram négatif ainsi que sur les mycobactéries. Mais l'action antibactérienne de ce nouvel antibiotique était variable selon les espèces. Elle est très faible notamment envers les streptocoques. GOUREVITCH et ses collaborateurs ont souligné l'activité élective de la Kanamycine sur les staphylocoques et les bactéries du genre bacillus, ainsi que sur de nombreuses espèces de bactéries gram - notamment quelques souches de proteus et de pyocyanique. Ils comparent ce spectre antibactérien à celui de la néomycine.

Les bactéries et les levures sont résistantes.

Des auteurs Japonais et Américains : YANAGISAWA, PATNODE, STEENKEN, ont prouvé l'activité antituberculeuse de la Kanamycine en cultivant des souches de collection de Mycobacterium tuberculosis en milieu liquide en présence de doses croissantes de cet antibiotique. Ils décrivent des doses inhibitrices minima de 0,6 µg à 2 µg par ml de milieu (milieu Tween, Albumine).

L'action bactériostatique de la Kanamycine vis à vis des mycobactéries est variable suivant les conditions expérimentales : souches, milieux de culture. Ainsi STEENKEN et ses collaborateurs ont montré que la croissance in vitro du BK souche H37 RV est inhibée par la Kanamycine à la concentration de 2,5 par cm3 en milieu de Dubosc et à 10 par cm3 en milieu de Proskaner et Beck.

II - MODE D'ACTION IN VITRO.

La Kanamycine se montre avant tout bactéricide et d'avantage sur les formes en phase de croissance (GOUREVITCH) que sur les germes en phase de latence.

Il suffit en général de doubler la concentration bactériostatique pour obtenir un effet bactéricide pratiquement total (HEWITT).

III - RESISTANCE BACTERIENNE.

La résistance acquise est de deux types in vitro.

- l'une de type streptomycinique pour les mycobactéries. Elle est soudaine et apparait en quelques échelons à peine.

- l'autre de type pénicillinique pour les autres germes. Elle est lente, progressive, procédant par paliers.

Des phénomènes de résistance ont même été observés in vivo : il s'agit de souches isolées de malades, qui avant traitement, se révèlent sensibles. Après traitement, les mêmes souches sont devenues résistantes à l'action de la Kanamycine.

Evolution de la sensibilité de 12 souches de bacilles tuberculeux humains au cours d'un traitement à la Kanamycine.

	Nombre de souches sensibles		
	à 10 γ g/ml ou moins	de 10 γ g à 50 γ g/ml	a + d 100 γ g/ml
Avant traitement	10	2	
Après 30 jours		3	1
Après 60 jours	2	5	2
Après 90 jours	5	7	3
Après 120 jours		2	10

D'après WRIGHT.

La résistance croisée est étudiée par KUNIN et ANDRIEU, la résistance in vitro à la Kanamycine ne s'accompagne en aucun cas d'une diminution de la sensibilité des germes vis à vis de la Penicilline

Tétracycline

Chloramphenicol

Spiramycine

Novobiocine

Erythromicine

Bacitracine

Par ailleurs les souches devenues résistantes à la néomycine le sont en général à la Kanamycine.

La résistance croisée est incomplète, à sens unique entre Kanamycine et Streptomycine d'une part, et Kanamycine et Viomycine d'autre part. Les souches résistantes à la Kanamycine sont résistantes à la Streptomycine mais l'inverse ne semble pas exact bien que dans la moitié des cas environ il semble exister une résistance croisée mineure à la Kanamycine. Par contre STEENKEN et YANAGISAWA ont montré, en ce qui concerne les bacilles tuberculeux, que les souches résistantes au P A S, à la streptomycine, à l'I N H, à la streptovaricine, sont sensibles à la Kanamycine.

IV - ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES.

Pour ANDRIEU et MONNIER, pour GOUREVITCH, l'association Kanamycine avec erythromycine, ou kanamycine et bacitracine a un effet indifférent.
L'association Kanamycine et tétracycline, (a un effet synergique.
Kanamycine et Chloramphénicol(
L'association Kanamycine et pénicilline a un effet synergique pour les staphylocoques, les entérocoques et les coli

Au point de vue tuberculose, WRIGHT signale l'intérêt de l'association avec le P A S, cette association retardant l'apparition d'une résistance du bacille tuberculeux à la Kanamycine.

L'association Kanamycine, cyclosérine a des doses suffisamment fortes et prolongées et présente un intérêt certain. Enfin des auteurs Italiens (G. DADDI, M. CORDA, G. GRASSI, C. SACERDOTI) ont préconisé l'association Kanamycine, éthionamide.

"La Kanamycine, antibiotique du groupe de la streptomycine semblant devoir se situer au point de vue bactériologique non loin de la framycétine et de la néomycine, se comporte comme un antibiotique nouveau et autonome" (ANDRIEU).

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

I - DESTINEE DANS L'ORGANISME.

a) Absorption

Après administration par voie I.M. chez l'animal, l'absorption est rapide comparable à celle de la streptomycine. Par contre administrée par voie orale, la Kanamycine traverse dans une proportion insignifiante la barrière intestinale.

b) Diffusion

La diffusion est bonne dans l'ensemble dans les tissus et appareils le foie, les reins et les muscles en particulier. WELCH note l'importance et la rapidité des taux sanguins obtenus une heure après l'injection. TISCH note le passage de l'antibiotique dans la bile et le L C R. Par contre le cerveau, le tissu osseux ne l'absorbent pas, de même que le coeur (BUNN).

c) L'excrétion est rapide par les urines, après injection I V ou I M. L' élimination par la bile, la salive, les fécés (après injection I M) sont négligeables. En 24 heures 79 % de la dose injectée est retrouvée dans les urines Cette élimination chez l'homme est essentiellement glomérulaire. Chez l'enfant on noterait d'après BERGER une sécretion tubulaire de la Kanamycine, le glomérule jouant cependant le rôle principal.

Dans tous les cas, administrée par voie buccale la résorption de la Kanamycine peut être considérée comme pratiquement nulle chez l'homme comme chez l'animal.

II - EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

Ils ont été étudiés par TISCH sur des chiens anesthésiés au pento-berbital.

Pour des doses inférieures à 200 mg/kg cet auteur note des chutes transitoires de la pression sanguine et des baisses plus durables pour des doses plus importantes.

Pour des doses voisines de la dose léthale on note à l'E. C. G. un allongement du segment ST et une dénivellation de l'onde T.

Pour des doses inférieures à 100 mg/kg on note une augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoire, à 250 mg/kg mort par paralysie respiratoire.

III - TOXICITE EXPERIMENTALE

a) Aigue

La dose lithale mesurée chez la souris par TISCH et :

Par voie intraveineuse, de 315 mg/kg

Par voie intrapéritonéale, de 1679 mg/kg

Par voie sous cutanée, de 1648 mg/kg

Donc la toxicité est légèrement inférieure à celle de la streptomycine. Les doses thérapeutiques chez l'homme étant comprises entre 15 et 30 mg/kg, la marge de sécurité semble donc considérable de 50 à 100 fois la dose utilisée.

b) Chronique

Elle a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin, le chat le chien par de nombreux auteurs dont TISCH.

Ceux-ci estiment que :

Aucune perturbation de la croissance des animaux et de leur aspect clinique n'est observée pour des doses importantes de Kanamycin e de l'ordre de 100 mg/kg, prolongées pendant plusieurs mois.

Des phénomènes toxiques voisins de ceux observés avec la streptomycine et la néomycine sont observés avec des doses plus importantes (200 mg/kg)

Les troubles rénaux apparaissent les premiers et dans l'ordre : albuminurie, hématurie, puis anurie.

Au cours des traitements prolongés une atteinte de la VIIIème paire est notée chez le rat et le chien ; des troubles cochléaires analogues apparaissent mais de façon plus précoce avec des doses identiques de Dihydrostreptomycine.

Chez le chat l'administration prolongée de 100 mg/jour de Kanamycine (pendant 25 semaines) entraine des désordres vestibulaires dans 20 % des cas. Des doses identiques de streptomycine entrainent les mêmes troubles entre la 2ème et la 6ème semaine. Par contre, pour des doses de 200 mg/kg, la Kanamycine provoque plus précocément que la Streptomycine des perturbations vestibulaires chez tous les animaux.

Donc toxicité inférieure à celle de la streptomycine, la kanamycine semble être plus néphrotoxique (mais moins que la néomycine) et moins toxique pour la VIIIème paire cranienne.

IV - TUBERCULOSE EXPERIMENTALE

Divers lots de cobayes sont traités soit par la kanamycine, soit par la streptomycine, soit par l'isoniazide à la dose quotidienne de 20/mg/kg/jour après inoculation de bacille de Koch humain par voie sous cutanée. Le traitement n'est commencé que six semaines après l'inoculation.

Selon YANAGISAWA il n'est pas possible d'établir une discrimination dans l'action respective des antituberculeux utilisés, car quelque soit l'antibiotique reçu les animaux ont tirés un large profit du traitement.

Pour STEENKEN, la kanamycine a une action moindre que la streptomycine et l'isoniazide.

De ces expériences il ressort qu'il n'existe pas de résistance croisée entre la kanamycine et les autres médicaments antituberculeux.

- que la kanamycine offre moins de possibilités thérapeutiques que la streptomycine mais que son action est du même type.

LA KANAMYCINE EN THERAPEUTIQUE HUMAINE

Nous abordons maintenant le problème de la kanamycine en clinique humaine, et tout particulièrement dans le traitement de fond de la tuberculose.

De nombreux travaux concernant la kanamycine ont été publiés. Nous ne relaterons ici que ceux réalisés par un groupe de cliniciens Japonais sous l'égide du Comité National de Chimiothérapie Antituberculeuse (DONOMAE et Collaborateurs).

Tenant compte des facteurs tels que :

- l'ancienneté de l'évolution
- le type de la lésion constituée
- la thérapeutique administrée antérieurement.

Ces auteurs divisent les malades en trois groupes.

- le 1er groupe comprend des malades n'ayant jamais reçus de traitement antibiotique porteurs de lésions exsudatives disséminés ou présentant une infiltration caséeuse.

- le 2ème groupe comprend des malades porteurs de lésions fibro-caséeuses. ou mixtes sévères n'ayant reçu antérieurement aucun traitement.

- Le 3ème groupe a déjà bénéficié d'un traitement antibacillaire.

Les malades reçoivent de la kanamycine ou de la streptomycine associée à du P. A. S.

- Dans le premier groupe les auteurs précités constatent avec des fortes doses de kanamycine (4 g. par semaine) que les résultats sont meilleurs bactériologiquement et même cliniquement avec la kanamycine qu'avec la streptomycine.

Dans le deuxième groupe les résultats sont médiocres et ne permettent pas d'établir une discrimination dans l'action respective de ces deux antibiotiques.

Dans le troisième groupe, le traitement habituel n'avait donné que peu de résultats, la kanamycine permet pour quelques malades une amélioration.

Au terme de cette étude DONOMAE et ses collaborateurs concluent :

La Kanamycine doit être associée au P.A.S., et cette association a un effet identique à celui de l'association P.A.S. streptomycine.

Les sujets résistants à la kanamycine émergeant en cours de traitement sont également résistants à l'action de la néomycine et avec une moindre régularité à l'action de la streptomycine.

Tous les travaux publiés montrent la même influence heureuse des associations médicamenteuses.

C'est ainsi que pour MORERE et AMOROS :

Sur 22 cas traités à la Kanamycine isolée : 6 bons résultats

associée : 12 bons résultats.

MODES D'ADMINISTRATION

- C'est la voie I.M. la plus couramment utilisée
- La voie sous cutanée a été utilisée par THURMANN.
- La perfusion IV lente par FINEGOLD, THURMANN et RUTENBURG.
- L'injection intra-pleurale a été utilisée par GREEY, HIGH, YOW et HUANGH
- L'administration en aérosols 250 mg 2 à 4 fois par jour par HIGH et HUANGH
- L'administration intra péritonéal a été utilisée par YOW et COHN
- L'administration locale en pommade par ICHIKAWA et YOW.
- L'administration intrathécale par GREEY
- L'administration IV a été utilisée par YOW (la concentration de solutions utilisées est en règle générale 2,5 mg/cm3

En tuberculose la voie orale n'est pas utilisée. La voie IM et même la voie IM profonde est utilisée de préférence.

La posologie doit toujours rester fonction de la sensibilité du micro-organisme pathogène en cause, de la gravité de la nature de l'infection, de la susceptibilité individuelle du malade.

En règle générale, chez l'adulte : 1 à 2 g/jour en 2 à 3 injections
chez l'enfant : 20 mg/kg de poids par jour
chez les vieillards et les malades atteints d'insuffisance rénale on diminue la dose et on espace les prises.

NOTIONS CLASSIQUES SUR LA TOLERANCE

La tolérance d'un médicament est le problème le plus important qui se pose en clinique.

L'usage de la Kanamycine en clinique humaine a permis de constater qu'elle possédait une toxicité modérée à l'égard du rein et de l'appareil cochléo vestibulaire.

1 - Tolérance locale

Certains malades, surtout si la dose de kanamycine est importante se plaignent après administration I M de douleur au point d'injection. Cette douleur plus ou moins passagère est diminuée si l'on adjoint de la procaïne ou de la xylocaïne.

Chez des malades très amaigris on peut observer la formation au point de piqures de nodules sous cutanés assez durables, sans lésion tissulaire aucune.

2 - Phénomènes allergiques.

Sur la formule sanguine il arrive fréquemment de constater une élévation du taux des éosinaphiles (6 % pour BUNN, 11 % pour GREEY) surtout chez des malades pour lesquels la durée du traitement excède une semaine.

Dans certains cas une réaction cutanée traduit un phénomène de sensibilisation, mais elle est en général facilement contôlable par les anti-histaminiques.

3 - Système hématopoïétique

En dehors de l'éosinophilie déjà signalée, aucune modification de l'hémogramme, aucune altération du myélogramme n'ont été signalées.

4 - Appareil digestif.

Après administration orale de doses élevées (4 g. par jour) l'apparition de diarrhée a été signalée. De nombreuses investigations ont montré l'absence de troubles hépatiques consécutifs à la médication.

5 - Le rein.

Les différents examens pratiqués : étude du culot urinaire
épreuves fonctionnelles rénales.
traduisent par leurs résultats la toxicité de la kanamycine à l'égard du rein.

L'irritation rénale se traduit chez un grand nombre de malades par la présence de cylindres granuleux ou hyalins. Cette cylindrurie le plus souvent directe, d'apparition précoce, est isolée, ou s'associe soit à une augmentation du nombre des éléments figurés (hématies et leucocytes le plus souvent) soit une albuminurie ne dépassant jamais 1 g par litre.

Dans quelques cas une perturbation des épreuves fonctionnelles rénales a été observée.

Ainsi l'étude de la deusimétrie montre que la concentration pour 40% et la dilution pour 10 % s'effectue moins bien qu'avant tout traitement (WINFIELD). La clearance à l'inuline et à la créatinine est diminuée pour la moitié des malades et celle au P A H pour un tiers des malades.

De tout ceci il ressort que : l'atteinte rénale est modérée de façon générale intéressant les fonctions glomérulaires et tubulaires.
- qu'elle apparait précocément, dure toute la durée du traitement et disparait dès l'arrêt de celui-ci.
- ces altérations rénales sont reversibles, la dose quotidienne administrée et l'état antérieur du parenchyme rénal jouant un rôle.

6 - Appareil cochléo vestibulaire.

Un autre aspect de la toxicité de la kanamycine, et non le moindre, est représenté par l'atteinte de la 8ème paire crânienne.

Elle a deux traductions.

a) Troubles vestibulaires

Dans quelques observations, on signale, des nausées, des vertiges de l'hypoexcitabilité vestibulaire.

b) Troubles cochléaires.

La diminution de l'acuité auditive tant subjective qu'objective (audiométrie) est notée dans un nombre de cas plus importants.

Souvent cette atteinte cochléaire n'est découverte que par l'examen audiométrique systématique. FINEGOLD a pu constater l'existence d'un trou de 20 à 30 décibels pour les fréquences voisines de 4000 cycles. L'atteinte est le plus souvent bilatéral et symétrique.

Ailleurs le sujet perçoit mal les sons quelle que soit leur tonalité. C'est la zone conversationnelle qui est intéressée par cette hypoaiousie.

La surdité totale est exceptionnelle, c'est le stade ultime d'une évolution dont les stades successifs correspondent aux états précédents.

Pour FINEGOLD il importe de bien connaître le signal d'alarme qui détermine l'arrêt du traitement c'est le "tintement) accusé par les malades il imite un bruit de grondement prolongé. Cet arrêt de traitement détermine l' arrêt de l'évolution des lésions cochléaires.

Cette atteinte cochléo vestibulaire présente donc les caractères suivants :

- Elle apparait et atteint son maximum au cours du traitement il ne semble pas qu'elle se constitue après arrêt de celui-ci.

- Elle semble demander un certain délai (un mois en moyenne) pour se manifester.

- Bilatérale et symétrique elle porte surtout sur les sons aigus elle ne semble que difficilement reversible.

- Des traitements successifs par la kanamycine réalisent un cumul de toxicité vis à vis de l'appareil cochléo vestibulaire. Il en est de même avec un traitement préalable à la streptomycine.

Dans cette atteinte deux ordres de facteurs semblent intervenir.

a) Ceux relevant du traitement.

- La durée du traitement : les traitements prolongés étant les plus nocifs.

- La dose totale administrée. Pour BUNN le seuil est atteint avec une dose totale de 50 g.

- La dose quotidienne administrée. Des malades recevant la même dose totale voisine de 50 grammes mais à raison de 0,50 g par jour pour certains et de 1 g 50 pour d'autres, seuls les seconds présentèrent des signes d'atteinte cochléo vestibulaires (BOWEN).

b) Ceux relevant des malades

- Se voit chez des malades de plus de 50 ans.

- S'observe chez des sujets atteints de troubles de l'excrétion rénale.

- On note la fréquence des associations : atteinte rénale et troubles cochléo vestibulaires.

- Enfin, la fréquence et l'intensité des accidents sont sous la dépendance de facteurs individuels difficiles à apprécier.

Selon FROST, la toxicité cochléaire de la kanamycine serait plus grande que celle de la dihydrostreptomycine, moins cependant que celle de la néomycine.

Il ressort pratiquement de tout cela que :

- Un contrôle audiométrique préalable puis périodique est évidemment indispensable.

- Avant tout traitement il est nécessaire de pratiquer unexamen cytochimique des urines. Le paralléllisme entre l'apparition d'une cylindrurie et celle de la surdité est flagrante.

Il convient de se méfier de tous les facteurs qui favorisant la perméabilité de la barrière hémolabyrinthique permettent le passage du toxique jusqu'à l'organe de Corti. C'est à dire que :

Il faut s'abstenir chez les sujets âges dès qu'ils présentent les stigmates les plus divers de sclérose vasculaire.

Il faut s'abstenir devant une insuffisance hépatique notoire, chez des sujets allergiques.

Il faut se méfier chez des sujets ayant reçus de la streptomycine.

En résumé la kanamycine a deux grands pôles d'attraction : le rein l'appareil cochléo vestibulaire.
l'un semblant plus ou moins conditionner l'autre.

-:-:-:-:-:-:-:-

E T U D E C L I N I Q U E

Nous avons étudié l'effet de la kanamycine sur quarante et un malades (1) dont le plus jeune avait vingt ans et le plus âgé soixante dix sept ans.

La moyenne d'âge se situant aux alentours de trente cinq ans

22 ont moins de 40 ans
7 entre 40 et 50 ans
9 entre 50 et 70 ans
3 plus de 70 ans

Comme dans la plupart de ces études il s'agit de malades plus ou moins sérieusement atteints et ne réagissant plus du moins cliniquement aux antibiotiques majeurs.

Dans 33 cas il s'agit de traitement de fond de la tuberculose.

---

(1) Nous tenons à exprimer ici toute notre reconnaissance à :
Messieurs les Docteurs DEMANGE Médecin Directeur du Sanatorium du Rhône à St Hilaire du Touvet
MOREL Médecin Directeur du Sanatorium de Chantoiseau à Briançon
PECHER Médecin Directeur du Sanatorium de l'A.M.M. à St Hilaire du Touvet
PUECH Médecin Directeur du Sanatorium des Etudiants à St Hilaire du Touvet
SCHIPMANN Médecin Directeur du Sanatorium A. L.A.T.A/ à Fonteny par Ardelot (Jura)

Ils ont bien voulu nous confier leurs observations personnelles qui se trouvent ainsi avoir enrichi considérablement notre modeste statistique.

Dans huit cas la Kanamycine a été utilisée comme couverture opératoire. La Kanamycine a été utilisée par voie intramusculaire et chez cinq malades des aérosols de Kanamycine ont été associés à cette voie.

TRAITEMENT DE FOND DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

I - Indications de la Kanamycine

Il s'agit le plus souvent de malades évoluant depuis de nombreuses années.

7 évoluent depuis 1 an	1 depuis 6 ans	2 depuis 12 ans
8 évoluent depuis 2 ans	3 depuis 7 ans	1 depuis 13 ans
3 évoluent depuis 3 ans	1 depuis 8 ans	1 depuis 15 ans
1 évolue depuis 4 ans	1 depuis 9 ans	1 depuis 22 ans
5 évoluent depuis 5 ans	1 depuis 11 ans	1 depuis 33 ans

Ainsi 7 cas de tuberculoses récentes évoluant depuis moins de 2 ans
15 cas de poussées évolutives sur tuberculose ancienne
11 cas de lésions tuberculeuses anciennes
} Pour le traitement de fond

Pour ces malades la mise au traitement par la Kanamycine a été déterminée soit :

- Par la reprise de l'évolution sous traitement en cours, c'est à dire malades se repositivant ou présentant une évolution sur la radiographie.

- Par l'inefficacité du traitement en cours

- Par la découverte sur l'antibiogramme d'une résistance à la streptomycine, ou au P A S, au 13 14, à l'I N H : Résistance isolée ou couplée (12 cas).

- Par l'apparition d'intolérance au traitement en cours

1 cas d'allergie à la streptomycine (eczéma du conduit auditif)

1 cas d'intolérance à la viomycine (apparition dans les urines d'une forte quantité d'albumine)

L'indication majeure d'une mise au traitement à la kanamycine restant la résistance à la streptomycine.

II - Mode de Traitement

Les modes de traitement ont été variables.

Nous distinguerons les traitements continus et les traitements discontinus.

- Traitement continu à la dose soit de un gramme par jour soit de zéro gramme cinquante (0 g 50) par jour.
- Traitement discontinu à la dose de 1 g tous les 2 jours.

Le traitement discontinu a été appliqué à la suite des intolérances présentées par certains malades traités au préalable à la dose d'un gramme par jour, qu'il se soit agi d'intolérance type cochléo vestibulaire ou d'intolérance locale.

En ce qui concerne le traitement continu

La kanamycine a été administrée à 7 malades à la dose de 0 g 50 par jour.

1 malade a reçu 0 g 50 pendant 3 mois
1 malade a reçu 0 g 50 pendant 4 mois
1 malade a reçu 0 g 50 pendant 5 mois
3 malades ont reçu 0 g 50 pendant 6 mois
1 malade a reçu 0 g 50 pendant 7 mois

17 malades ont reçu la kanamycine à la dose de un gramme par jour, administrée dans 16 cas en une piqure I M par jour.

6 malades ont reçu 1 g par jour de kanamycine pendant moins d'un mois, 2 malades pendant 1 mois dont 1-2 fois 0 g 50 par jour, 1 malade pendant 2 mois, 5 malades pendant 4 mois, 2 malades pendant 5 mois, 1 malade pendant 6 mois. 2 malades sont toujours en traitement.

En ce qui concerne le traitement discontinu

Dix malades ont reçu la kanamycine à la dose de 1 g tous les 2 jours.

4 malades sont toujours en traitement
2 malades ont reçu pendant 3 mois de la kanamycine
1 malade a reçu pendant 4 mois de la kanamycine
1 malade a reçu pendant 7 mois de la kanamycine
1 malade a reçu pendant 9 mois de la kanamycine
1 malade a reçu pendant 11 mois de la kanamycine

Les associations.

- 4 fois la kanamycine a été associée à l'I N H
- 3 fois au P A S et à l'I N H
- 2 fois à la cyclosérine et au 13 14
- 3 fois à la cyclosérine
- 1 fois à la viocine et au 13 14
- 7 fois au 13 14
- 3 fois au PAS IV
- 1 fois à la cyclosérine et à l'I N H
- 2 fois au P A S IV et au 13 14
- 7 fois elle a été administrée seule
- 5 fois les aérosols de kanamycine ont été associés à la kanamycine I M.
- 1 pneumopéritoine a été entretenu pendant le traitement à la kanamycine chez un malade.

Surveillance de traitement.

Etant donné l'excrétion rénale du rein de la kanamycine et la toxicité vis à vis de l'appareil cochléo vestibulaire, des examens rénaux ont été pratiqués régulièrement, d'autant plus que les troubles cochléaires s'observent assez souvent chez des sujets atteints de troubles de l'excrétion rénale. Ils comportaient une recherche d'albumine, de cylindres granuleux dans les urines et azoténie.

Dans le but d'objectiver une atteinte auditive des audiogrammes ont été pratiqués aussi fréquemment que possible.

Aussi souvent qu'il l'a été possible, un audiogramme a été pratiqué avant la mise en route du traitement et ce surtout chez des malades ayant reçus antérieurement de fortes doses de streptomycine ; en cours de traitement des audiogrammes ont été pratiqués tous les mois chez des malades présentant des lésions de l'oreille interne au départ, et à la moindre apparition de signes objectifs.

Enfin un audiogramme a été pratiqué à la fin de chaque traitement.

Des examens labyrinthiques ont été pratiqués en cas d'apparition de signes cliniques.

Par contre des hémogrammes afin de mettre en évidence toute modification sanguine et en particulier l'éosinophilie n'ont pas été pratiqués régulièrement, ces troubles sanguins étant habituellement considérés comme exceptionnels, et sans caractère de gravité.

Par ailleurs la surveillance clinique, bactériologique et radiologique des malades s'est effectuée, bien entendu, comme auparavant.

-:-:-:-:-:-

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I. - TRAITEMENT CONTINU A LA KANAMYCINE

de 1 gramme par jour
à la dose soit
de 0,50 gramme par jour

I - MALADES AYANT RECU 0 g 50 PAR JOUR DE KANAMYCINE

OBSERVATION N° 1 (due à l'obligeance du Docteur MOREL)

Mme A... M... 23 ans

Découverte en Juillet 1960 d'une tuberculose bacillifere du lobe supérieur droit dont les premiers symptômes, toux, expectoration, température subfébriile, amaigrissement remontent à Janvier 1960 (une scopie prénuptiale en 1958 n'avait rien montré). Sujet n'ayant aucun antécédent.

Il s'agit d'un infiltrat excavé du lobe supérieur droit avec bande de scissurite et image nodulaire du champ pulmonaire droit (les tomographies auraient montré une caverne de 5 cm avec bronche de drainage et réaction périfocale)

La malade est soumise à domicile et pendant 20 jours au traitement suivant : Pénicilline 2 Millions, D H S 1 g 50, I N H 3 comp. à 0,15 g par jour.

Puis jusqu'au 10 septembre : D H S panthoténique 1 g par jour I M(
I N H 3 comprimés par jour) Par
Isoniazide encalyptol 1 suppo (jour

au total avant l'entrée : D H S panthoténique : 41 g
I N H 8 g 15(
Isoniazide 5 g 50) 13,65
Peni 40 Millions

Le 11 Septembre est admise au Sanatorium de Chantoiseau

- A la radiographie : Au niveau du lobe supérieur droit, infiltrat nodulaire non homogène prédominant au niveau du sommet et de la région sous claviculaire interne, réaction scissurale importante, au niveau du lobe inférieur droit opacité de même qu'au niveau du lobe moyen (le tout confirmé par tomographie)

- Bacilloscopies fortement positives : tubages et cultures

- Assez bon état général

A l'entrée la malade est mise au traitement :

P A S + hydrosol : 6 flacons par semaine
I N H 0,45 g par jour
D H S Panthoténique 6 grammes par semaine
Bacozyme fort 1 comprimé par jour

Le traitement est bien supporté.

Le 5-12-1960 la dose de D H S Panthoténique est diminué à 3 g par semaine, une légère amélioration ayant été constaté à la tomographie mais les tubages restent positifs.

Le 16-1-1961 l'antibiogramme ayant montré une résistance complète à la S M Y et à l'éthionamide, on décide d'instituer un traitement à la kanamycine (0 g 50 par jour) en association avec l'I N H (0 g 60 par jour)

- l'audiogramme alors pratiqué est normal.
- les cylindres et l'albumine sont absents dans les urines
- le taux d'urée est normal de même que l'hémogramme.

Le 27-2-1961 on associe aux injections I M de kanamycine, un traitement local par aérosols de kanamycine, 250 mg 2 fois par jour avec une ampoule de thiomucase.

La kanamycine est bien supportée.

Des audiogrammes pratiqués le 20-2-1961 ( ) 15-4-1961 ne montrent pas de changement.

Les cyto chimies urinaires sont toujours normales.

Le 15-4-1961 un nouveau bilan montre une grande amélioration.

- Tubages et cultures sont négatifs
- Les tomographies sur les coupes 3, 4, 5, 6, 7 cm du parenchyme pulmonaire montrent une disparition des opacités floues au niveau du segment postérieur du lobe supérieur de même que de l'opacité sus hilaire.
- Au point de vue général la malade prend du poids, la température est normale.
- La toux et l'expectoration ont disparu.

Le 30-6-1961 : Amélioration sur les tomographies des opacités non homogènes para hilaire situées au niveau du Fowler.

Le 8-7-1961 La kanamycine est arrêtée (la malade a reçu 75 g)

Conclusion : Bons résultats clinique, biologique, radiologique sans intolérance.

OBSERVATION N° 2 (due à l'obligeance du Docteur MOREL)

Melle A.... G..... 23 ans.

A signaler un père tuberculeux soigné chez lui par I N H, P A S, D H S) Depuis 1959

Découverte en Juillet 1959 d'une tuberculose infiltrative bacillifère du sommet droit à l'occasion d'un examen systématique chez une malade ayant présenté en 1949 une pleurésie séro fibrineuse droite n'ayant pas laissé de séquelles. (à cette époque aucun examen bactériologique n'avait été pratiqué aucun traitement n'avait été prescrit).

Est admise à Chantoiseau le 16-XI-1959.

- A la radiographie : Infiltrat rétro et sous claviculaire (confirmation
  Macro nodule sus claviculaire moyen) tomographique
- Bacilloscopie négative
- le traitement appliqué est alors : P A S + hydrosols IV 6 flacons par semaine
  D H S panthoténique 6 g par semaine
  I N H 9 comprimés par jour
  Beconzime fort 1 comp. par jour.

Le 7-3-1960 le traitement est diminué de moitié en ce qui concerne le P A S et la D H S, les tomographies ayant montré une amélioration. (le macro nodule sus claviculaire a des dimensions moins importantes).

Le 12-10-1960 la radiographie ayant montré une nette augmentation du nodule sus claviculaire moyen une segmentectomie upico postérieure droite est pratiquée (22-11-1960) sous couverture.

Du 22-11-60 au 5-12-60 : D H S 2 g par jour
I N H I M 0,50 g par jour
à partir du 26-11-60 : 4 c. de cortancyl par jour
Du 5-12-60 au 12-12-60 : D H S 2 g. par jour
4 comprimés de cortancyl
I N H per os 0 g 45

Revient à Chantoiseau le 12-12-1960.

Des tomographies pratiquées le 14-12-1960 ayant montré une opacité non homogène du sommet dont la partie supérieure est surement d'origine pleurale mais dont la partie inféro interne semble être d'origine pulmonaire, la D H S est supprimée, et la malade est mise à la kanamycine 0, 50 g par jour.

Le 3-1-1961 à la radiographie regression de cette opacité, et on note le 17-2-1961 la disparition de cette opacité.

Un audiogramme pratiqué le 16-1-1961 s'est avéré subnormal

20-2-1961 Amélioration de la courbe droite.

Au point de vue général la malade ne s'est jamais senti si bien, elle note la disparition de toute fatigue.

Nette prise de poids.

Le 27-2-1961 : la kanamycine a été arrêtée.

Le 24-4-1961 : arrêt de l'I N H et la malade est partie le 13-5-1961

Traitement reçu :D H S p : 252 g
P A S IV :2100 g (140 flacons)
I N H : 239 g
Kanamycine : 34, 5 G

Conclusion : amélioration Radiologique
Clinique
Sans intolérance.

OBSERVATION N° 3 (due à l'obligeance du Docteur MOREL)

Melle T.... V.... 36 ans Infirmière.

En Mars 1952 découverte à l'occasion d'une hémoptysie d'une tuberculose bacillifère infiltrative avec excavation para hilaire et opacités hilaires plus importantes que normalement chez une malade ayant fait une pleurésie droite en 1946, ayant nécessité une mise au repos de 6 mois et un traitement calcique, ayant présenté d'autre part une cuti très positive (+++) en Octobre 1951 la radiographie à cette époque avait été jugée normale quoique montrant en moins accentués les signes de Mars 1952. Traitée par S M.Y (25 g) Benzacyl et I N H.

En Octobre 1952 création d'un pneumothorax droit infructueux suivi d'un extra pleural droit chirurgical dont l'insufflation sera abandonnée en Mars 1956 (le travail avait été repris en Avril 1954).

En Janvier 1957 réactivation des lésions avec température, hémoptysies, toux, à la radiographie : opacité axillaire droite excavee qui en Octobre 1957 devient dense et homogène, en Décembre 1957 réapparition de l'opacité excavée de 1951.

En Janvier 1958 : arrêt du traitement (S M Y, I N H, P A S IV, puis en Juin 1957 : cyclosérine).

En Janvier 1960 nouvel épisode avec asthénie, amaigrissement : à la radiographie à droite pas de changement

à gauche foyer rond sous claviculaire moyen excavé et relié au hile par une bronche de drainage.

Le 24 Aout 1960 est admise à Chantoiseau.

A ce jour elle a reçu comme traitement :

S M Y	: 98 g
D H S	: 16 g
I N H	: 93 g 75
Benzacyl	:500 g
P A S IV	:106 flacons soit 1550 g
Cyclo	:140 g 50
Viocine	: 30 g
13 14	:100 g 75

A l'entrée : Au point de vue radiographie on note : à droite des séquelles d'extra pleural au niveau du sommet, et sous le cimier : opacités non homogènes descendant jusqu'au 3ème arc costal antérieur

et à gauche :

Foyer rond non homogène sous claviculaire moyen relié à la plève par une opacité de tendance linéaire.

- Bacilloscopie positive, germe sensible à tous les antibiotiques.

Est mise au traitement :

D H S panthoténique	3 g par semaine
13 14	1 suppositoire + 2 comp. par jour
Becozyme fort	1 comprimé
Hematoéthyroïdine	6 comprimés par jour
Théralène	1/2 comprimé par jour.

Aérosols biquotidien de kanamycine 250 mg + Thiomucase 1 ampoule.

Le 19-12-1960 : supporte bien le traitement : le 13 14, le théralène et l'aérosol sont arrêtés.

La toux a diminuée de même que l'expectoration sous l'effet des aérosols.

Prise de poids de 5 kgs

Est mise à l'I N H 0, 60 g par jour

Le 27-3-1961 Arrêt de la D H S.

Un antibiogramme ayant montré une résistance au P A S

I N H + 13 14

Par ailleurs aggravation radiologique : Augmentation de l'opacité se projettant au niveau de la 1ère côte au dessus de la sus décrite.

Le 21-4-1961 un traitement à la kanamycine est institué : 0,50 g par jour associés a du théralène et à des aérosols biquotidiens de kanamycine de 250 mg par jour + 1 ampoule de thiomucase.

De nouvelles radios pratiquées le 10-5-1961 montrent à gauche : apparition d'1 2èimage au sein de l'opacité se projettant au niveau et en dehors de l'arc antérieur de la 1ère côte.

Par contre, le 31-5-1961 : amélioration au niveau de sa partie inféro-externe de l'opacité se projettant au niveau et en dehors de l'arc antérieur et aspect - congestif d'images retro claviculaire

A grossi de 2 kgs.

Le traitement bien supporté : Audio normal

Examens urinaires normaux

Le 1-6-1961 : A reçu 31 g 5 de kanamycine

Amélioration avec limitation des lésions Rx qui va permettre la segmentectomie apicodorsal gauche qui est pratiqué le 12-6-1961.

Après l'intervention le traitement est continué à la même dose jusqu'au 18-9-1961, date à laquelle le - parenchyme est satisfaisant( ) En traitement 73 g de kanamycine

- prise de poids de 3 kgs ( )

- Audio normal ( )

OBSERVATION N° 4 (due à l'obligeance du Docteur PUECH)

Mr M.... GR.... 24 ans Etudiant.

Tuberculose pulmonaire de type infiltratif (opacités diffuses étendues au tiers moyen du poumon gauche) confirmé bactériologiquement découverte à la suite d'un début aigu en Mai 1959 chez un malade ayant déja été traité en 1954, 1955 pour tuberculose pulmonaire bilatérale excavée.

La deuxième atteinte a été traitée au Centre Edouard Riste à Paris depuis le 1er Juillet 1959 par S M Y, P A S, I N H puis kanamycine (P A S) I N H en raison d'une résistance homogène à 100 % d S M Y.

Le nettoyage obtenu a été très important.

Janvier 1953 : Virage de la cuti-réaction au cours d'une épidémie scolaire.

Février 1953 : Episode étiquetté grippé. Pas d'examens radiologiques.

Novembre 1953: Nouvel épisode pseudo grippal.

La radiographie montre alors une tuberculose pulmonaire bilatérale.

Séjour à l'Hôpital Percy

Puis au Sana des Lycéens du 10-7-54 au 12-7-55 : S M Y : 1 g par jour
I N H : 30 cg par jour.
P A S IV: 15 g par jour.

Post cure jusqu'en Octobre 1955.

En Novembre 1958 examen systématique scolaire normal.

En Mai 1959, nouvelle poussée évolutive débutant sous le masque d'une angine. Bacilloscopie positive.

A la radio : Envahissement du 1/3 moyen du poumon gauche.

Le 1er Juillet 1959 entre au Centre E. Rist.

Les cultures sont positives.

Les radiographies et notamment le profil localisent l'envahissement massif et dense dans le lobe supérieur.

Le traitement antibiotique est institué mais sur la vue de l'antibiogramme résistance homogène jusqu'à 100 % de streptomycine, on remplace celle-ci par la kanamycine.

Un audiogramme pratiqué le 17-7-1959 était normal.

Les cultures deviennent alors négatives.

En Octobre 1959, les tomographies montrent une amélioration considérable mais il persiste une petite fente cavitaire dans le 1/3 moyen gauche.

En Février 1960, le nettoyage est très poussé. Seule persiste une fine bulle à 10 cms dans la région axillaire gauche.

La kanamycine est alors arrêtée.

L'audiogramme pratiqué alors ne montre pas de perturbations.

A reçu : 40 g de kanamycine

Associé : P A S 3 800 g

I N H 115 g

Avait reçu : 58 g de streptomycine.

En conclusion : bon résultat radiologique

clinique.

OBSERVATION N° 5 (due à l'obligeance du Docteur MOREL)

Melle M.... M.... 35 ans Secrétaire.

Découverte en Janvier 1946 par signes cliniques d'une tuberculose ulcérocaséeuse des deux sommets traitée jusqu'en Juin 1947 par cure sanatoriale, et pneumothorax droit et gauche entretenus jusqu'en 1951.

La malade a repris le travail en 1954.

En Juillet 1954 : Reprise évolutive, réapparition de signes généraux et fonctionnels, la radiographie pratiquée montre alors l'existence d'un infiltrat non homogène du sommet, la bacilloscopie est positive. La malade est traitée à domicile par antibiotiques.

Le 1er Avril 1958 reprend le travail.

En Juillet 1960 nouvelle reprise évolutive, et la malade entre à Chantoiseau le 15-9-1960.

A reçu comme traitement : I N H : 81 g

S M Y : 40 g

D H S : 130 g

Les radiographies montrent alors :

A droite : une légère rétraction du lobe supérieur (la petite scissure est attirée vers le haut), avec une opacité non homogène allant de la corne supérieure du hile à l'apex, au sein de laquelle se trouvent des nodules calcifiés.

A gauche : Images composites du sommet nettement excavées dans la région rétro claviculaire, à limite inférieure nette dans la région sous-jacente le parenchyme est sain.

- La bacilloscopie est positive
- la V S est à 9 - 40

Le traitement appliqué jusqu'au I-12-60 est : P A S IV 6 flacons par semaine
D H S Panthoténique 6 g par semaine
I N H 0,45 g par jour.

La bacilloscopie restant positive, ne constatant pas d'amélioration radiologique, après audiogramme qui est normal, la kanamycine est adjointe au traitement à la dose de 0 g 50 par jour le 1-12-1960.

Le 31-12-1960 - La bacilloscopie montre des B K beaucoup plus rares.
- Les tomographies montrent à droite une amélioration de l'opacité non homogène allant de la corne supérieure du hile à l'apex.
A gauche pas de changement.

Le 16-1-1961 on passe à P A S IV 3 perfusions par semaine
I N H 0,50 g par jour

Le 28-2-1961 : Pour la première fois la malde est négative mais se repositive en Mars pour se renégativer par la suite.

A droite les tomographies ne montrent pas de changement

A gauche apparition dans la région axillaire d'un infiltrat nuageux.

En Mars la kanamycine est continuée.

Le reste du traitement est changé : Cyclo 3 capsules par jour
13 14 1 suppositoire + ? comprimés par jour.

La malade toussant et expectorant on adjoint des aérosols de 250 mg de kanamycine 2 fois par jour.

- Quelques jours plus tard toux et expectoration disparaissent.

- Mais en Mars du fait des sifflements auriculaires continus la kanamycine est arrêtée. A l'audiogramme constatation d'une altération sur les 8000. La malade a reçu 52 g de kanamycine.

Les examens urninaires eux sont restés normaux.

Les radiographies pratiquées en même temps montrent une disparition de l'infiltrat nuageux de la région axillaire et une limitation de l'infiltrat du culmen droit.

Une lobectomie gauche a été pratiquée en Avril 1961 et sur la pièce d'excérèse on a constaté une résistance du Strepto P A S I N H
Viocine Kanamycine

OBSERVATION N° 6 (due à l'obligeance du Docteur MOREL)

Mme P.... M.... 27 ans

Tuberculose évoluant depuis 1954.

Découverte à l'occasion d'un examen systématique d'une tuberculose infiltrative du sommet gauche en septembre 1954, a reçu un traitement avec vaccin de Friedmann.

En septembre 1957, reprise de cette évolution, découverte d'une tuberculose bacillifère cavitaire du sommet gauche à la suite de signes cliniques Asthénie, anorexie, toux. Traitée par D H S Panthoténique 1 g par jour
I N H 6 comprimés par jour + 1 suppositoire.
A eu quelques jours de cyloserine.

En Mars 1958, la D H S est passée à 1 g tous les 2 jours
on y adjoint 6 flacons de P A S par semaine.

D'Aout 1958 à Janvier 1959 est traitée par traitement homéopatique
+ vaccin de Friedmann
+ vaccin de Marbais

En Janvier 1959 quatrième accouchement qui détermine une bilatéralisation des lésions, on revient à l'ancienne thérapeutique :

- D H S panthoténique 1 g tous les 2 jours
- I N H 6 comprimés tous les 2 jours
- Vaccin

En Avril 1959, la bacilloscopie est toujours positive.

Le 2 Novembre 1959 entre à l'hôpital de Rochefort, en sort le 17 Mai 1960, reste chez elle jusqu'au 20 Avril 1960 date à laquelle elle entre au Sanatorium de Chantoiseau.

Avant d'entrer à Chantoiseau a reçu : D H S panthoténique 400 g enf.
I N H 310 g
P A S IV 158 flacons soit 2370 g
Vaccin de Friedmann 11 injections
Vaccin de Marbais 8 injections

A l'entrée : Sur la radiographie : à droite on note l'existence d'un infiltrat nodulaire non homogène mais sans image cavitaire nette sous claviculaire externe et axillaire

à gauche, l'existence d'un évidement du sommet à contour polycyclique avec opacités sous jacentes.

La bacilloscopie est positive (alors qu'en Février 1960 elle était négative) La V S à 45 - 66.

On met la malade au traitement : 13 14 2 comprimés par jour + suppositoire
Viocine 6 g par semaine
Cyclosérine 3 comprimés par jour
Aérosols d'I N H + Rhinostérine
Théralène 1 comprimé et demi par jour.

A la suite de ce traitement des tomographies pratiquées en Juillet n'ayant montré aucune amélioration :

A gauche - Destruction totale du segment apico postérieur du culmen gauche
- Opacités du segment antérieur du culmen et de la lingula

A droite - Infiltrat du Fowler
Infiltrat sous claviculaire externe.

On arrête le traitement en cours et on met la malade à la kanamycine I M à la dose d'un g 1 jour sur 2, associée à 3 capsules de cyclosérine et à des aérosols biquotidiens de kanamycine 500 mg + Thiomucase.

Un audiogramme pratiqué en Avril 1960 avait montré :

O D : Surdite de transmission pure.

O G : bonne audition

En septembre 1960 la malade est toujours positive, mais la toux et l'expectoration ont disparu.

En Octobre la cyto chimie n'a rien montré, à l'hémogramme par contre petite éosinophilie 8.

En Novembre 1960 la cyclosérine est arrêtée, la kanamycine passée à 0 g 50 I M associée à du 13 14 : 1 suppositoire + 2 comprimés par jour.

En Décembre la malade est toujours positive. L'audiogramme pratiqué en Décembre n'a pas montré d'aggravation.

Fin Décembre est transférée à Saint Joseph à Marseille.

- La bacilloscopie est restée positive
- Au point de vue radiologique

En Octobre, à gauche : Disparition de l'opacité paraaortique.
Amélioration de l'infiltrat nodulaire axillaire

En Novembre à droite : Amélioration au niveau du Fowler.

Par ailleurs prise de poids de 3 kgs.

A reçu : Viocine : 75 g
Cyclosérine : 169 g
13 14 : 281 g
Kanamycine 80 g 50.

OBSERVATIONS N° 7 (due à l'obligeance du Docteur PUECH)

Melle F.... D.... 33 ans Etudiante

Malade présentant des antécédents de tuberculose familiale, ayant fait une pleurésie gauche, chez qui il a été dépisté en Juin 1948 une tuberculose nodulaire bacillifère bilatérale excavée traitée par streptomycine à Dreux et PNO gauche crée en Octobre 1948, puis PNO droit en Janvier 1949. le PNO gauche a été abandonné en 1952.

En Janvier 1952 a subi une thoracoplastie de 5 côtes pour caverne du sommet droit .

En Juillet 1953 fait une nouvelle évolution au sommet gauche avec ba-

cilloscopie positive, fait un séjour à Vence puis en Post cure jusqu'en Aout 1955, ensuite fait une nouvelle reprise évolutive à gauche en Avril 1956. A fait un premier séjour à Saint Hilaire de Décembre 1956 à Juillet 1957.

En Novembre 1957 présente une infiltration triangulaire intercliédo hilaire traitée par antibiotiques Avril 1959.

En Février 1960 : sur les radiographies, on notait une légère accentuation à gauche qui n'a pas nécessité un arrêt des activités.

En Juin 1960, présente des crachats hémoptoïque, la bacilloscopie s'avère alors positive, elle revient pour un deuxième séjour à St Hilaire.

A l'entrée le 20-8-1960 : V S : 9
B K positifs.

Sur les tomographies à gauche sur les coupes 4-5-6, au sommet du poumon on note une zone de grisaille floue non homogène avec nombreuses images claires. Certaines correspondant à des dilatations bronchiques, d'autres au niveau de la partie corticale et notamment sur le plan 6 à une image cavitaire au niveau de la région rétro claviculaire externe. Sous la clavicule en outre on note une petite image claire.

Donc remaniement du sommet gauche avec perte de substance, remaniement s'effectuant depuis 8 à 9 mois.

Est mise au traitement : cyclosérine : 0 g 50 par jour
13 14 : 0 g 50 par jour
Viocine : 1 g par jour

En Octobre la bacilloscopie est négative
au point de vue radiologique par contre pas de changement
un antibiogramme pratiqué a alors montré : une résistance au 13 14, à la streptomycine, I N H.

Par contre en Novembre, les tomographies ont montré que les bords de la caverne visible sur le plan 5 se sont affinés.

En Décembre 1960, la cyclosérine est remplacée par la kanamycine (du fait du complexe psychique). La kanamycine à la dose de 0,50 g par jour (vu le poids de la malade) est associée à la viocine et au 13 14.

Dans les mois qui ont suivi on a :

- une amélioration de l'état général. Prise de poids de 1 kg
des signes cliniques, toux et expectoration ont disparu.

Sur les radiographies de Février, on note un nettoyage du sommet gauche. Seules quelques opacités nodulaires floues persistent dans la zone intercliédo hilaire. Les cavernes initiales semblent être remplacées par des images bulleuses.

En Février on remplace par la Pyrazinamide (0,75 g par jour) la viocine et le 13 14. Un audiogramme pratiqué en Avril n'a pas montré d'aggravation par rapport à celui de Janvier (chute de 20 DC à gauche sur les fréquences des 4000).

Sur les radiographies d'Avril 1961 on note une image au sommet de type bulleux dans la région intercliédo hilaire. Image qui persistera sur tous les clichés, image qui se stabilise.

En Juin, la kanamycine I M (61 g) a été remplacéepar la kanamycine en aérosols : 1 g tous les 2 jours.

Ces aérosols ont été arrêtés le 22-11-1961.

Conclusion : bons résultats cliniques et radiologiques
sans incident.

II - MALADES AYANT RECU 1 g. PAR JOUR DE KANAMYCINE

OBSERVATION N° 8 (due à l'obligeance du Docteur PECHER A. M. M.)

Mr G.... R.... 32 ans Fraiseur.

Ce malade a une vieille histoire, a eu une première atteinte en 1954 dépistée par radiographie systématique (tache du sommet gauche), traité par antibiotique jusqu'en 1956 (63 g de streptomycine et 3200 comprimés d'I N H)

Ensuite va jusqu'en 1957 où il présente de nouvelles poussées qui ont continuées malgré les traitements antibiotiques. Le 16 Septembre 1957 découverte d'un infiltrat parahilaire gauche, bacilloscopie positive, reçoit 60 g de streptomycine et 1200 comprimés d'I N H.

En Avril 1958 apparition d'une caverne droite, reçoit P A S IV + I N H soit 386 flacons et 31 g de streptomycine qui a été arrêté du fait des troubles visuels.

Entre à la minière en Juillet 1959.

A l'entrée : La radiographie montre à gauche un infiltrat dense allant du hile à l'aisselle dans la partie moyenne du poumon. En O A G à son extrémité externe on distingue une caverne.

à droite l'existence d'une caverne para hilaire.

La bacilloscopie est positive, la V S à 23, le poids 59 kg 500. Comme la streptomycine a été mal supportée (bourdonnement d'oreille et spasme d'accomodation) on met le malade à la cyclosérine 3 comprimés par jour

Terramycine 2 g par jour

P A S IV

Le malade toussant et la bronchoscopie ayant montré à droite une fistule ganglio bronchique de l'éperon de la L S D on met le malade aux aérosols de hydrocortisone et de viomycine.

Dans les mois qui vont suivre, on note à droite la disparition de la caverne et surtout en Décembre le malade devient négatif.

En Février 1960 à droite la caverne a disparu.

a gauche l'infiltration s'est rétractée, on note seulement la persistance de la caverne notée en O A G, le malade est toujours négatif, le poids est en hausse.

En Avril 1960, fait un ictère, et le tubage redevient positif bien que la V S reste à 8, dans les mois qui suivent on note une aggravation, le malade maigrit, à gauche la caverne augmente de calibre et le 2-12-1960 une thoraco plastie inférieure gauche est pratiquée (7-8 côtes).

Le malade a reçu : 821 capsules de cyclosérine

P A S buccal 1 kg

P A S IV 286 flacons

Terramycine 542 g

I N H (38 g IV

(115 g buccal

Un antibiogramme pratiqué en Janvier 1961 montre une résistance à l'I N H au P A S et peu de sensibilité à la streptomycine. Le malade est alors mis à la Kanamycine (1 g par jour) associée au 13 14 aucune amélioration n'est observée, reste positive, la température reste oscillante et en Février 1961

une speléotomie postérieure gauche est pratiquée et les tomographies montrant que à gauche : la caverne a à peu près le même volume

à droite : une évolution au dessus des anciennes lésions : infiltration très postérieure au dessus d'anciennes lésions.

Après la spéléotomie, tout traitement est arrêté. Mais le malade reste positif. A droite il persiste sur la radiographie une image claire arrondie sus scissurale.

En Aout 1961, la radiographie montrant qu'à droite la caverne a grossi et la zone d'infiltration est plus étendue, la bacilloscopie est positive aussi le malade est remis à la kanamycine (1 g par jour) associé au 13 14

Sous l'influence de la kanamycine (60 g) et 13 14 (42 comprimés + 50 suppositoires) - le poids augmenté

On a vu - une amélioration au niveau de la caverne droite

- mais la bacilloscopie est restée positive.

Cette amélioration est à suivre.

Conclusion : amélioration clinique

radiologique.

OBSERVATION N° 9 (due à l'obligeance du Docteur PECHER)

Mr E.... M.... 42 ans Invalide A été mineur de fond de 1930 à 1938.

Tuberculose cavitaire du sommet gauche, bacillifère, évoluant depuis 1946 ayant nécessité la création d'un pneumothorax gauche qui s'est compliqué d'une pleurésie purulente. De 1946 à 1955 a fait de nombreux hôpitaux et maisons de cure. En 1955 subit une thoracoplastie gauche de 7 côtes.

A son entrée à l'A M M en Janvier 1961

A la radiographie : à gauche cliché inanalysable, opacité totale des 3/4 supérieurs du poumon avec une petite image claire à la base.

à droite semis de petits nodules le long des axes vasculaires surtout dans le lobe inférieur droit qui paraissent en partie silicotiqués.

La bacilloscopie est positive

La V S à 25.

Dans les mois qui suivent sous l'influence du traitement (streptomycine, I N H, P A S) à gauche la base commence à s'éclaircir, à droite quelques nodules se sont nettoyées. Mais la bacilloscopie est toujours positive.

En Juin 1961 un antibiogramme montre une résistance

à la streptomycine (aubout de71 g)

à l'I N H (400 comprimés)

Le malade est mis alors à la kanamycine, associée au P A S IV. En septembre - la bacilloscopie devient négative.

- la radiographie montre:à droite il ne reste que des nodules de nature silicotique

à gauche la base est nette.

En Novembre 1961 a reçu : 131 g de kanamycine

178 flacons de P A S IV

La bacilloscopie est toujours négative

La radiographie est satisfaisante

L'état général est bon

L'audiogramme est normal (8-11-1961), les examens urinaires ne montraient rien d'anormal.

Conclusion : bon résultat biologique

clinique

radiologique.

OBSERVATION N° 10 (due à l'obligeance du Docteur PECHER)

Mr L.... P.... 40 ans Ouvrier agricole.

Malade, ayant fait une pleurésie gauche non ponctionnée en 1942, ayant nécessité un repos de 7 mois.

En Novembre 1949 découverte radiographique d'une tuberculose bilatérale non bacillifère, ayant nécessité un séjour au Sana de l'A M M de Février 1950 à Février 1951. (pendant son séjour a reçu 1 kg 300 de P A S).

En novembre 1958 évolution au sommet gauche, traitée à domicile par streptomycine 15 g, I N H pendant 4 mois et 13 14 4 comprimés par jour pendant un mois.

En novembre 1959, le sommet gauche se remet à évoluer et le malade

est alors bacillère.

Entre au Sana de l'A M M en Avril 1960

A l'entrée à la radiographie à gauche : infiltration polyexcavée du 1/3 supérieur du poumon.

à droite : lésions infiltratives du sommet et de la région sous claviculaire.

La bacilloscopie est positive

La V S à 12

L'état général est bon.

En Juin après 73 g de streptomycine et 700 comprimés d'I N H on note une légère amélioration à gauche mais le malade est toujours bacillère, le malade ayant eu une hépatite à virus sans ictère, on remplace le P A S par la cyclosérine.

Dans les mois qui suivent, aucun changement radiologique, malgré les doses reçues et la création d'un pneumopéritoine entretenu du 27-7-1960 au 5-10-1960. La bacilloscopie étant toujours positive , le 28-10-1960 on décide de pratiquer une thoracoplastie inférieure gauche (3, 4, 5, 6 côtes).

A reçu à ce moment : streptomycine : 169 g

I N H : 492 comprimés

cyclosérine : 239 capsules

Le 25-11-1960 la thoracoplastie est complétée par la section de la 1, 2 côtes.

Après cette intervention on espère pouvoir guérir médicalement les lésions droites. Dans les mois qui suivent à gauche bon résultat

à droite persistance de la caverne

un antibiogramme ayant montré une résistance à la streptomycine et à l'I N H, le malade est au P A S (169 g) et au 13 14 (486 comprimés).

Aussi en Juillet 1961, la caverne droite persistant toujours on met le malade à la kanamycine 1 g par jour associée au P A S IV.

En septembre, diminution de la caverne à droite et diminution de l'infiltration périphérique.

En Novembre 1961 : sur les radiographies la caverne est invisible. La bacilloscopie est toujours négative. La kanamycine est toujours administrée au malade.

Sur l'audiogramme : lésions bilatérales portant sur l'oreille interne sur les 4000.

En conclusion au bout de 51 g de kanamycine
Bon résultat : radiologique
clinique.

OBSERVATION N° 11 (due à l'obligeance du Docteur PECHER)

Mr R.... V.... 29 ans Tourneur.

Découverte en Juillet 1960, à la suite d'un épisode avec toux, sueurs nocturnes, chute de poids de 5 kgs, d'une tuberculose bilatérale infiltrative bacillifère (une scopie systématique au mois de Février s'était avérée normale).

A l'entrée le 19 Juillet 1960

A la radiographie à droite Infiltration sous claviculaire avec une caverne à la partie externe.

à gauche Infiltration en bande intercliédo hilaire avec une petite caverne à l'extrêmité et de petits nodules disséminés autour (le tout confirmé par tomographies).

Bacilloscopie positive

Bon état général.

Est mise au traitement : P A S et streptomycine 1 g par jour. I N H et terramycine 2 g par jour. En septembre la terramycine a été arrêtée on note une légère amélioration radiologique mais la bacilloscopie est toujours positive, elle le reste jusqu'en Décembre où elle devient négative. A cette époque la radiographie montre des images plus fines à droite, plus linéaires à gauche. Cette amélioration se poursuit jusqu'en Mars 1961 date à laquelle à la suite d'une permission une petite aggravation se poursuit la caverne de l'extrêmité de l'infiltration en bande intercliédo hilaire qui avait disparu sur les autres tomographies réapparait.

La streptomycine est alors remplacée par la kanamycine (1 g par jour) toujours en association avec l'I N H. (Il avait reçu 1100 g de P A S et 161 g de streptomycine).

En Mai au point de vue radiologique l'image suspecte gauche a disparu, le malade se plaint de vertiges et d'hypoacousie(21 g de kanamycine).

En Juin (51 g de kanamycine) on constate une amélioration clinique de l'hypoacousiemais l'audiogramme est perturbé sur les fréquences élevées (22-6-1961) Par contre les examens rénaux sont normaux.

Le 26-6-1961 fait un début d'ictère.

Un audiogramme a été à nouveau pratiqué, il montre à gauche une chute de 30 décibels sur les 4000 : on arrête la kanamycine (54 g).

Conclusion : bon résultat radiologique à gauche (à droite persistance des images)

Mais intolérance sur la VIIIème paire.

OBSERVATION N° 12 (due à l'obligeance du Docteur PECHER)

Mr R.... B.... 27 ans Ouvrier tolier.

Malade ayant eu une gastrectomie partielle en 1957 pour ulcus duodénal, chez qui on a découvert en Mai 1960 une tuberculose étendue bilatérale à prédominance gauche à la suite d'un épisode bronchitique avec douleur thoracique, fatigue, perte d'appétit (a eu une soeur tuberculeuse en 1959 et la radiographie pratiquée à cette époque s'était avérée normale).

A l'entrée (3-5-1960)

- La radiographie montre à gauche une infiltration étendue dans tout le champ pulmonaire et deux cavernes jumelées volumineuses au sommet. A droite : une infiltration de la moitié supérieure du poumon avec nombreux nodules et une caverne sous claviculaire confirmée par la tomographie.
- La bacilloscopie est positive
- La V S à 25.

Dans les mois qui ont suivi une amélioration nette s'est manifestée à la radiographie. A gauche les deux cavernes ont diminué de moitié, l'infiltration a diminué. Les nodules se sont nettoyés. A droite, les nodules se sont rétractés et il n'est plus sur qu'il persiste encore une perte de substance (ce au mois de Novembre).

La bacilloscopie est négative depuis septembre

Le poids a augmenté de 4 kgs.

L'amélioration s'est poursuivie jusqu'au mois d'Avril 1961 (en Février à gauche sur la radiographie la cavité est remplacée par un foyer dense), date à laquelle on envisage le départ du malade.

A reçu : 233 g de streptomycine
594 comprimés fort d' **I N H.**

Mais le 13 Avril 1961, le malade tousse, expectore, se sent fatigué et ce à la suite d'un ictère.

Les examens pratiqués alors montrent : V S : 4
Bacilloscopie négative.

Sur la radiographie la réapparition de la cavité à gauche, on met le malade à la kanamycine 1 g par jour associé au 13 14. En un mois reprend du poids 3 kgs, et sur la radiographie la caverne semble diminuer un peu, toux et expectoration ont disparu.

En Juillet - la V S =1
- les tomographies montrent une disparition totale de l' image cavitaire, et un nettoyage de l'infiltration périphérique.

La sortie du malade est décidée.

Il a reçu 60 g de kanamycine sans incident ni rénal, ni auditif (l'audiogramme de sortie s'est avéré normal). (Au bout de 102 comprimés le 13 14 avait été arrêté pour éruption urticarienne).

Conclusion : bon résultat clinique
radiologique.

OBSERVATION N° 13 (due à l'obligeance du Docteur PECHER)

Mr M.... L.... 20 ans Employé de banque.

Découverte en Avril 1960, lors d'une radioscopie systématique de médecine du travail, d'une tuberculose infiltrative sous claviculaire gauche bacillifère, chez un sujet diabétique : diabète dépisté en Décembre 1954 à la suite d'une angine. Ce diabète régulièrement traité n'a jamais eu d'accidents sérieux sauf quelques petits malaises hypoglycémiques.

Une cuti pratiquée en 1958 était négative.

Est traité à domicile jusqu'en Octobre 1960, date à laquelle il arrive au sana de la minière : 25 g. de streptomycine
35 g d'I N H

A l'entrée en Octobre 1960

La radiographie montrait à gauche une discrète infiltration à la partie moyenne du champ pulmonaire et une autre plus discrète à la partie moyenne de la 1ère côte. Sur les tomographies on notait de plus 2 ou 3 cavernules juxtaposées au niveau de l'infiltration de la partie moyenne du champ pulmonaire et au sommet une infiltration arrondie avec une zone de ramollissement à son pôle inférieur.

La bacilloscopie est négative.

La V S à 21.

Dans les mois qui ont suivi sous l'influence du traitement, streptomycine et I N H, les tubages sont restés négatifs sauf une homogénéisation positive en Décembre 1960.

En Janvier 1961 sur la radiographie, le foyer apical s'est peu à peu ramolli et l'on voit l'apparition d'une caverne. Il semble même y avoir des microcavernes avoisinantes.

Dans les mois qui suivent la caverne du sommet diminue de volume mais persiste. En Avril elle se présente comme un pois ramolli en son centre. Le malade ayant présenté un eczéma des 2 conduits auditifs : réaction allergique à la streptomycine, un examen audiométrique étant normal, le 26 Mai le malade est mis à la kanamycine à la dose de 1 g par jour associée à la cyclosérine et à l'I N H.

Il a reçu avant ce traitement : 3 kg P A S buccal
191 g de streptomycine
800 comprimés d'I N H.

Sous l'influence de la kanamycine la caverne qui était devenue lenticulaire disparait complètement et le 22-6-1961 sur le cliché la caverne du sommet est remplacé par un nodule plein. Le reste du cliché est tout à fait normal.

Par sécurité : la bacilloscopie étant négative
la V S à 2
la radiographie normale.

Le traitement est continué jusqu'au 15 septembre, date de sortie du malade.

Il a reçu en tout 59 g de kanamycine associée à 230 capsules de cyclosérine et de l'I N H.

L'audiogramme de sortie est normal. Pas d'anomalie de la cyto chimie urinaire.

Conclusion : bon résultat radiologique
sans incident.

OBSERVATION N° 14 (due à l'obligeance du Docteur PECHER)

Mr P.... M.... 35 ans Chef maçon.

Découverte en septembre 1960 d'une infiltration excavée sous claviculaire droite lors d'une radioscopie systématique (une scopie systématique pratiquée en Juin 1960 s'était avérée normale).
Entre à l'A M M le 11 Octobre 1960.

A l'entrée : A la radiographie on note

A droite : une infiltration arrondie sous claviculaire avec une petite caverne en son centre, confirmée sur les tomographies, avec de plus deux petits nodules adjacents, l'un externe, l'autre inférieur.

La bacilloscopie est positive.

Le malade est mis au traitement triple.

En Février la bacilloscopie devient négative.

En Avril sur la radiographie on note que l'infiltration sous claviculaire a diminué et qu'elle est devenue presque linéaire mais les tomographies montrent la persistance d'un foyer limite avec une petite caverne penctiforme. Un antibiogramme pratiqué à cette époque montre une résistance à la streptomycine et à l'I N H, on les remplace alors par le 13 14.

En Mai - la bacilloscopie redevient positive

- à la radiographie le nodule sous claviculaire externe persiste et en Juin la bacilloscopie restant positive on met le malade à la kanamycine 1 g par jour.

En Juillet la bacilloscopie redevient négative et le reste jusqu'à la sortie du malade le 22 aout.

A cette date tout est normal : V S 2

B K négatifs

La radiographie est normale.

Ce malade a été revu en Septembre, rien d'anormal n'a été noté.

Il a reçu en tout : P A S IV : 248 flacons
Streptomycine : 138 g
I N H : 110 g
13 14 : 344 comprimés
et 45 g de kanamycine sans incident : auditif
rénal

Conclusion : bon résultat biologique.

OBSERVATION N° 15 (due à l'obligeance du Docteur PECHER)

Mr M.... B.... 30 ans manoeuvre.

Tuberculose polyexcavée du lobe supérieur droit bacillifère chez un Nord Africain ayant débuté brutalement le 11-4-1959 par un point de côté, toux expectoration et température, donc allure pneumonique mais la radiographie alors pratiquée met en évidence une lobite supérieure droite largement excavée derrière la clavicule avec bacilloscopie positive.

A été soigné 9 mois à domicile : P A S IV : 103 flacons
Streptomycine : 92 g
I N H : 84 g

A l'entrée en Février 1960 : - V S = 19
- Bacilloscopie positive.

La radiographie montre à droite, une infiltration de la moitié supérieure droite polyexcavée. La base est saine.

Au mois de Mai 1960, sous l'influence du traitement (P A S IV 77 flacons), streptomycine 69 g, (I N H 900 comprimés). Le malade est devenu négatif. Sur la radiographie : L'infiltration du sommet droit avec la caverne sous claviculaire persistent mais ont diminué.

Alors que l'amélioration s'est poursuivi en Juin, au mois de Juillet brutalement le malade fait une poussée évolutive avec température, toux, expectoration, bacilloscopie positive, on rajoute alors de la cyclosérine au traitement.

Au mois d'Octobre (183 flacons P A S, 198 g de streptomycine, 156 comprimés de cyclosérine et 91 suppositoires d'I N H).

Dans les mois qui suivent - persistance de la positivité
- du système polyexcavé du I S D

et ce jusqu'en Juin 1961 (entre temps a refusé l'intervention qu'on lui proposait), date à laquelle la bacilloscopie devient négative. Tout traitement antibiotique est alors arrêté, radioscopiquement l'infiltration semble plus homogène mais est inchangé donc inefficacité du traitement.

Il a reçu : I N H per os 170 g suppositoires 254 g
P A S IV 450 flacons
Streptomycine 425 g
Cyclosérine 984 comprimés.

Au mois d'Août, malgré la bacilloscopie négative, apparition sur les radiographies au niveau du Fowler droit d'un infiltrat avec perte de substance en son centre. Le système polyexcavé du sommet persiste toujours. Le malade est alors mis à la kanamycine 1 g par jour.

Mais le mois suivant (septembre 1961)

- Bacilloscopie toujours négative
- La radiogr. est inchangée

La kanamycine est arrêtée car après chaque injection le malade présente une réaction douloureuse violente.

Conclusion : Intolérance locale ayant motivé l'arrêt de la thérapeutique à la kanamycine.

OBSERVATION N° 16 (due à l'obligeance du Docteur PUECH)

Mr L.... G..... 30 ans Etudiant

Tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale prédominant à droite, bacillifère, découverte en Avril 1958 au cours du service militaire, à la suite d'une hémoptysie de faible abondance, chez un sujet qui avait une cuti positive depuis l'âge de 16 ans.

Le début de la maladie a été marqué par des signes fonctionnels et généraux accentués.

Dès la découverte de cette tuberculose le malade a été traité par le repos et la chimiothérapie triple associée. Ce traitement n'a pas été très

supporté et a du être modifié à plusieurs reprises et partiellement interrompu à la suite de l'apparition de troubles digestifs et nerveux.

Après 6 mois, une fois réformé et rentré chez lui et après une nouvelle interruption de traitement, celui-ci a été repris sous forme de streptomycine associée à l'isoniamyl de Juillet à Octobre 1959.

Streptomycine : 165 g
I N H : 39 g 60
P A S :2040 g
Isoniamyl : 981 comprimés.

A l'entrée (16-11-1959)

B K positifs

V S élevée (36 mm la première heure)

A la radio : deux cavernes volumineuses de 2 à 3 cm de diamètre dans le lobe supérieur droit (segment apical et dorsal) et petites images cavitaires de moins d'un cm de diamètre dans le segment de Fowler.

En Février 1960, sous l'influence du traitement, nette amélioration radiologique. La V S est normale. La bacilloscopie est négative.

(En Février 1960 : 13 14 : 72 g)
(Viomycine : 79 g)

Des deux images cavitaires qui était visibles dans le sommet droit l'une n'est plus retrouvée que sous la forme d'une petite clarté de quelques mm, l'autre a diminué. De même les condensations péricavitaires ont régressé

En Avril : toute image cavitaire a disparu sur les tomographies
la bacilloscopie est négative
V S : 6

L'amélioration clinique et radiologique s'est poursuivie jusqu'au mois d'Aout date à laquelle à l'occasion d'un épisode rhinopharyngée un examen de crachats a montré l'existence de bacilles en grande abondance.

Les tomographies ont alors montré l'apparition d'une volumineuse image cavitaire à bords très épais dans la région retro et sus hilaire à cheval sur le lobe supérieur et inférieur. Le malade est réalité et mis au traitement : kanamycine 1 g par jour en 2 piqures de 0,50
cyclosérine 1 g par jour
le 13 14 est continué.

Le 21-9-1960, les tomographies montrent que la caverne du Fowler persiste mais que ses dimensions ont diminué.

Les bacilles ont persisté au direct, le 24 Août, le 30 Août, le 8 Septembre. Un antibiogramme pratiqué alors a montre une résistance à l'I N H, à la S M Y, au 13 14 et à la Kanamycine.

D'où le traitement a été arrêté, un pneumothorax droit a été créé le 28-9-1960. Les antibiotiques ont été arrêtés 8 jours après.

Conclusion : Résitance à la kanamycine (100 %)

Par contre un antibiogramme pratiqué le 17-7-1961 montre que la souche est sensible à la kanamycine.

OBSERVATION N° 17

Mme M.... V.... 49 ans.

Rechute de tuberculose (émission bacillaire chez une très ancienne malade) ayant subi en 1949 une thoracoplastie droite de 6 côtes
un drainage endocavitaire.

Etait entré en Avril 1959 dans un service de Médecine pour syndrome ulcéreux atypique avec chute de l'état général : amaigrissement
anorexie
sueurs nocturnes
toux et expectoration

La radiographie pratiquée alors montre une fonte sous plastie avec infiltration de façon diffuse de nodules de calibre et d'âges variés dans le lobe inférieur du poumon droit, en plus images cerclées suspectes.

Les tomographies ont confirmé la radiographie

La bacilloscopie est devenue positive en cours de séjour.

La malade qui avait été mise au point de vue traitement au triple associé, est mise à la cyclosérine : 4 comprimés par jour, le P A S est continué. Un antibiogramme ayant montré une résistance à la streptomycine, et a l'I N H.

Au bout de 26 jours la cyclosérine a été arrêtée du fait de l'agitation de la malade, et la malade est mise le 31 Octobre 1959 à la kanamycine 1 g par jour en une injection.

Le 3-11-1959 passe dans le service de Psychiatrie, présente un délire mystique et est très agitée.

Dans le service de Psychiatrie la kanamycine est continuée à la dose de 0,50 g deux fois par jour.

Le 21-11-59, la kanamycine est arrêtée, car on avait pensé à cette époque qu'elle avait peut être une part de responsabilité dans les troubles psychiques.

- La bacilloscopie était restée positive
- La V S à 45
- La radiographie était stationnaire
- Il n'avait pas été fait d'audiogramme.

Conclusion : Très mauvaise tolérance de la kanamycine.

OBSERVATION N° 18 (Calmette Guérin)

Mme M.... P.... 71 ans.

Malade, ayant fait deux séjours dans le service. Il s'agit d'une malade ayant fait en 1954 une pleurésie droite ayant nécessité 6 mois de traitement et 6 mois de convalescence.

En Octobre 1956, rechute ayant nécessité 3 mois de traitement. Et en Décembre 1957, la malade est hospitalisée dans le service pour reprise de l'évolution des lésions : il s'agit d'une tuberculose bacillifère prenant le type d'une lobite supérieure droite excavée avec évolution vers le fibrothorax rétractile. La malade est mise au traitement : Cyclosérine : 194 capsules

Viocine : 23 g

I N H : 132 j. à 8 comp. par jour

Streptomycine: 122 g

Jusqu'en Avril 1959 succession de bacilloscopie positive et négative.

Le film évolue vers la sclérose : le poumon droit est physiologiquement pneumonectisé.

En Juin 1959, la malade étant négative depuis 2 mois, ayant pris du poids, quitte le service.

En Septembre revient pour un second séjour, ayant perdu 5 kg 500.

L'état radiologique est inchangé.

La bacilloscopie est positive

Jusqu'au mois d'Octobre 1960 date à laquelle la malade sera mise à la kanamycine : - Est alternativement bacillifère ou non

- La V S reste élevée
- La radiographie inchangée.

Lors de l'application de la thérapeutique à la kanamycine la malade a reçu en tout : cyclosérine : 919 capsules

chaulfone : 33

viocine : 85 g

I N H : 303 jours à 8 comprimés par jour

13 14 : 59 jours à 2 comprimés.

Du 9 Octobre au 25 Octobre reçoit vingt grammes et demi de kanamycine à la dose d'un g par jour (sauf le 4è où elle n'a reçu qu'un demigramme) aucun changement n'est observé au bout de ces 20 jours.

La V S a augmenté (55 à indice de Katz)

La malade est restée positive

Le poids est résté stationnaire (alors qu'il augmentait avant)

L'audiogramme était normal

La cytochimie n'a montré ni albumine

ni cylindres granuleux

ni hématies

Et le traitement a été arrêté, la malade présentant des vertiges et des bourdonnement d'oreille.

Conclusion : Aucun résultat clinique ni radiologique

Intolérance portant sur l'appareil vestibulaire.

OBSERVATION N° 19 (due à l'obligeance du Docteur MOREL)

Melle DEL P.... M.... 26 ans.

Découverte en Mai 1948 d'une P I tuberculeuse ayant nécessité 3 mois de repos. En juin 1952, image ganglionnaire à droite déterminant la mise au repos 3 mois et au P A S buccal.

En Aout 1955, fléchissement de l'état général, la malade est alors

mise à l'I N H 5 comprimés par jour (en tout 5 grammes).

En Février 1956, découverte d'une tuberculose bacillifère avec sur les tomographies un infiltrat rond non homogène du Fowler droit, et une opacité sus claviculaire interne. Le bronchogramme montre alors une obstruction de la bronche de Nelson. Traitement en Sanatorium (les Terrasses à Hauteville) avec : 2 g par semaine de streptomycine

I N H 5 comprimés par jour

P A S 1 gramme par jour

B P A S 20 comprimés par jour

Cortancyl : en tout 180 comprimés.

et ce jusqu'au 2-1-1957, date à laquelle une lobectomie inférieure droite est pratiquée sous couverture de D H S 1 g par jour pendant 20 jours.

Jusqu'à son entrée à Chantoiseau et successivement :

Du 9-1957 au 9-1958 : Hôpital Jules Courmont

9-1958 au 12-1958 : Chez elle

12-1958 au 3-1959 : Rochebrune

3-1959 au 8-1959 : Chez elle.

Jusqu'à cette date a reçu : P A S buvable : 20 ampoules

I N H : 185 g

P A S IV : 97 flacons

Streptomycine : 113 g

D H S Penthoténique : 70 g

B P A S calcique : 1000 g

Cyclosérine : 900 capsules

Réazide : 200 comprimés

13 14 : 320 comprimés

Néomycine en aérosols : 100 g

Cortancyl : 240 comprimés.

Le 8 Aout 1959 est admise à Chantoiseau

A la radiographie : à droite - l'hémidiaphragmeest remonté

- existence d'une cavité importante sous claviculaire entourée d'opacités non homogènes et d'allures évolutives.

à gauche - emphysème compensateur

et opacité du champ moyen.

La bacilloscopie est positive

La vitesse de sédimentation à 30-62

Le traitement institué est alors 13 14 : 4 comprimés par jour

Réazide : 5 comprimés par jour.

Le 27 Aout 1959, la bronchoscopie ayant montré des sécrètions purulentes au niveau de la lobaire supérieure droite et une fistule bronchique au niveau de la suture de la lobaire inférieure droite, on décide alors la mise à la kanamycine de la malade : 1 gramme par jour + 13 14 2 comprimés + 1 suppositoire par jour.

L'audiogramme pratiqué alors était normal. Le 29 septembre 1959 on constate à la bronchoscopie une importante amélioration de la suture de la lobaire inférieure droite.

Les radiographies pratiquées le 28-11-1959 montrent :

à droite : L'augmentation de la cavité sous claviculaire

L'infiltration non homogène axillaire basse est plus normale

à gauche : Amélioration de l'opacité du champ moyen.

Le 29-1-1960 la bronchoscopie est normale. Le 15-2-1960, on arrête la kanamycine la malade en a reçu 145 g . L'audiogramme ayant fait constater une chute grave sur les fréquences 4000 et 6000.

Conclusion : à noter en dehors de cette intolérance (l'urée et la cytochimie urinaire sont restés normales) Diminution V S : 20

Amélioration clinique : Augmentation poids

Toux et crachats diminués

Disparition des signes bronchiques

Pas d'amélioration bactériologique : bacilloscopie toujours positive.

Amélioration radiologique nette.

OBSERVATION N° 20 (Calmette Guérin)

Mme B.... M.... 72 ans.

Cette malade est entrée dans le service en Février 1949 pour une histoire ancienne de fibrothorax droit qui a été traitée successivement par un pneumothorax droit de 1929 à 1932, renouvellé de Juillet 1946 à Janvier 1947 puis par cure de repos.

A l'entrée

- La radiographie montre à droite l'image d'un fibrothorax droit avec poche résiduelle de pneumothorax accupant la moitié supérieure et le tiers externe de l'hémithorax. A noter la présence d'images lacunaires dans le tiers supérieur, probablement pleurales. Il existe une grosse attraction du médiastin, une déviation de la trachée à droite.

A gauche : le poumon est remanié par de la sclérose avec quelques petits micronodules fibrocalcifiés.

- La bacilloscopie est positive
- La vitesse de sédimentation à 60
- L'état général était bon mais on notait un petit fébricul vesperal

La colla psothérapie avait été envisagée puis rejetée du fait de l'état de la malade.

Pendant 10 ans recevra tout l'arsenal thérapeutique sans succès, les bacilloscopies seront alternativement positives et négatives. Une plastie avait été réenvisagée en Mai 1951 mais refusée par la malade à cette époque sur les tomographies l'existence d'une infiltration largement excavée de l'apex droit à grosse tendance retroctile.

En Novembre 1959 un premier essai à la kanamycine est fait. A cette époque la malade avait reçu en tout :

- streptomycine : 104 g (on avait arrêté la streptomycine en Mai 1950 au bout de 100 grammes car la malade se plaignait de vertiges et de céphalées : résistance de 1949 à 1959
- Dihydro streptomycine : 110 g (arrêtée du fait de céphalée)
- P A S IV : 1616 flacons
- P A S sous cutanés : 49 flacons
- P A S aérosols : 128 flacons
- I N H : 353 grammes
- (en 1952) Résistance à l'I N H : 256 j à 6 comprimés par jour
- cyclosérine : 288 capsules
- S T H : 4000 unit environ
- Pasianiaside : 158 jours à 6 comprimés par jour
- 13 14 : 225 comprimés.

En novembre 1959, après audiogramme est mise à la kanamycine à la dose d'un gramme par jour mais au bout de 13 grammes, sur la vue de l'audio-

gramme, aggravé par la kanamycine, la kanamycine est arrêtée.

Jusqu'en Octobre 1960 reçoit : 76 comprimés de 13 14

123 suppositoires de chaulmosulfone à l'izoniaside.

toujours avec le même résultat - V S élevée à 60

- bacilloscopie positive
- radio inchangée

En Octobre 1960, nouvel essai à la Kanamycine, à la dose d'un gramme par jour (sauf le 7ème jour du traitement où elle a reçu 1/2 gramme)

Sur la vue de l'audiogramme (au bout de 2o g 1/2)

Aggravation depuis 1959 : mélange de presbyacousies et de lésions par kanamycine. Celle ci est arrêtée.

Au bout de ces 20 grammes : V S toujours élevée

bacilloscopie toujours positive

Conclusion : Kanamycine a été, mise à part l'intolérance sur la VIIIème. paire, sans effet.

OBSERVATION N° 21

Mme L.... M.... Ancienne servante de l'hôpital 77 ans

Découverte en Juin 1958, d'une tuberculose bacillifère infiltrative étendue dans tout le champ pulmonaire droit, et de l'apex gauche, et ce à l'occasion d'une consultation pour symptomes de bronchite cronique, l'expectoration s'étant montrée positive.

A reçu : P A S IV : 38 flacons

P A S calcique : 120 grammes

I N H : 71 jour à 8 comprimés par jour

Streptomycine : 37 grammes

La malade était sortie d'elle-même du service.

Deuxième séjour en Mars 1959

- du point de vue radiographie film inchangé
- bacilloscopie positive
- V S 54

La malade est mise au triple associé et ce jusqu'en Octobre 1960 date à laquelle on met la malade à la kanamycine . A reçu 159 grammes de

streptomycine. Durant cette période (mars 1959 jusqu'en Octobre 1960) les tubages ont été alternativement positifs et négatifs.

Les films sont restés inchangés

L'état général est bon.

Au démarrage du traitement : T : positif

V S : 74

La malade a reçu un gramme tous les jours jusqu'au 27-10-1960 date à laquelle un second audiogramme a été appliqué il a montré une presby augmentée par rapport au précédent et ce au bout de 20 grammes de kanamycine.

Par ailleurs - amaigrissement
- aspect évolutif du film
- à la cyto chimie urinaire 0,15 g par litre d'albumine

Conclusion : Mauvaise tolérance de la kanamycine qui a été employée avec l'I N H

Dans un 2ème temps cette malade sera remise à la kanamycine mais à la dose d'un gramme tous les deux jours.

OBSERVATION N° 22 (Calmette Guérin)

Mme M.... S.... 46 ans Cultivatrice.

Découverte en Octobre 1957 d'une tuberculose bilatérale infiltrative bacillifère avec V S à 77, semblant évoluer depuis 1955 date à laquelle l'hospitalisation avait été conseillée (mais refusée) pour anorexie, amaigrissement asthénie, s'étant compliquée en 1956 de dyspnée d'effort.

A été mis au triple associé, sans résultat. Filon identique

Bacilloscopie positive

V S toujours élevée

En Juin 1958, création d'un P N O gauche (+ insufflé en 1959)

En Juillet section de brides

En Septembre 1958 création d'un pneumothorax droit

En Novembre 1958 création d'un pneumopéritoine

Puis jusqu'en Octobre 1960 date à laquelle la malade est mise à la kanamycine, la malade a présenté de nombreuses crises d'asthme traitées par Triamcinolone.

A C T H sous couverture de cyclosérine et P A S.

A la mise en route du traitement la malade a reçu :

- Chaulmosulfone : 19 suppositoires
- Cyclosérine : 1079 capsules
- Viocine : 38 grammes
- 13 14 : 29 grammes
- Cortancyl : 12 comprimés
- Streptomycine : 319,5 grammes (un antibiogramme n'a pas montré de résistance à la streptomycine)
- Didro : 173,5 grammes
- P A S : 205 flacons

En Octobre 1960 est mise à la kanamycine à la dose d'un gramme par jour. Le 27-10-1960, un audiogramme est pratiqué, celui-ci montrant des lésions bilatérales déjà importantes siégeant uniquement sur les sons aigus 4000 8000, la kanamycine est arrêtée.

Conclusion : Aucun changement clinique radiologique n'ont été constatés.

OBSERVATION N° 23 (Calmette Guérin)

Mme M.... J.... 64 ans.

Malade entrée dans le service le 5-11-1957 pour tuberculose infiltrative excavée sous claviculaire gauche a remaniement fibreux bacillifère avec V S : 52. A noter qu'en 1933 a présenté une affection pulmonaire non étiquettée.

- que son fils a été traité pour tuberculose à l'âge de 20 ans.
- qu'en Février 1957 à l'occasion d'une chute de l'état général la radiographie avait montré "quelque chose au sommet gauche)"

La malade est alors mise au triple associé (streptomycine, P A S, I N H). Dans les mois qui suivent les tubages alternativement positifs et négatifs, radiographies inchangées et ce malgré l'intensification du traitement antibiotique : streptomycine 6 grammes par semaine. Un antibiogramme pratiqué en Juillet 1958 montre une résistance à la streptomycine à l'I N H.

Le P A S IV est continué associé à la cyclosérine en tout 1210 capsules puis à la viocine : le 9-1958

A l'occasion d'un traitement aux sels d'or pour rhumatismes inflammatoires, on avait noté une rarefaction de P K., le 13 L4 n'est pas toléré et en Juin 1959 passe en chirurgie pour thoracoplastie gauche. Jusqu'en Janvier 1960 reste négative. Les radiographies sont satisfaisantes, la V S reste élevée 40 - 61, à cette date la bacilloscopie redevient positive

V S 30

on note une fonte sous plastie à gauche, une infiltration à droite : retro claviculaire

axillaire.

Le traitement par la viocine est arrêté pour intolérance, apparition d'albumine à 1l4 gramme de viocine. Tubages alternativement positifs et négatifs. V S élevée (52) Radiographie inchangée et en Octobre 1960, la malade est mise à la kanamycine à la dose d'un gramme par jour.

Un audiogramme, une cytochimie urinaire pratiqués avant la mise au traitement n'ont rien montré.

Après 19 grammes de kanamycine la malade se plaignant d'une chute de l'audition, un audiogramme est pratiqué qui montre :

Oreille droite - oreille interne pratiquement détruite

Oreille gauche - perte de 50 % en moyenne sur les fréquences du 250 à 2000

perte totale sur le reste.

Nette aggravation par rapport à l'audiogramme du mois d'Avril et la kanamycine est arrêtée.

Du point de vue clinique et radiologique : aucune amélioration.

Nous verrons dans un 2ème temps les résultats obtenus avec un gramme de kanamycine tous les deux jours.

En Décembre 1960, après arrêt du traitement : amélioration très nette à l'audiogramme.

II - TRAITEMENT DISCONTINU A LA KANAMYCINE

à la dose d'un gramme tous les deux jours. (10 observations).

Les trois premières malades dont nous allons présenter l'observation ont été dans un premier temps, en Octobre 1960, déjà traitées à la kanamycine à la dose d'un gramme par jour. Pour ces trois malades le traitement avait été arrêté du fait des troubles apparus sur l'audiogramme.

Afin d'éviter une influence psychique bien compréhensible sur l'apparition des troubles au cours de la reprise du traitement la kanamycine leur a été présentée sous un nom nouveau créé pour la circonstance, et comme un nouvel antibiotique antituberculeux.

OBSERVATION N° 24 (cf n° 21) (Calmette Guérin)

Mme M.... L.... Servante à l'hôpital

Malade porteuse d'une tuberculose bacillifère infiltrative du champ pulmonaire droit et de l'apex gauche évoluant depuis le 20-6-1958.

Ayant reçu dans un premier temps du 6 Octobre au 26 Octobre 1960, vingt grammes et demi de kanamycine, celle ci ayant été mal tolérée avait été arrêtée pour presbyacousie.

Du 26-10-1960 au 28-4-1961, la malade a reçu comme thérapeutique cent milligrammes par jour de 13 14. Le 28-4-1961 on décide d'adjoindre à cette thérapeutique au 13 14 qui à l'air sans effet de la kanamycine à la dose d'un gramme tous les deux jours.

A la mise en route du traitement

- La bacilloscopie était positive
- La V S à 57
- Les radiographies depuis l'arrêt du premier traitement à la kanamycine (6 Octobre 1960 au 26 Octobre 1960) montrent une évolution vers un fibrothorax droit.

Jusqu'en Aout 1961 la malade recevra 41 grammes de kanamycine, pour la première fois en Juillet on a vu la malade se négativer mais la V S est restée élevée 78.

Les radiographies montrent l'accentuation de l'évolution vers le poumon opaqué.

Mais en Aout - la bacilloscopie est à nouveau positive

- La V S à 76

Au point de vue auditif, pas d'aggravations des lésions à l'audiogramme.

En conclusion on peut dire que :

- Au point de vue radiologique : Evolution satisfaisante pour une femme de cet âge là.
- Au point de vue général état satisfaisant
- Pas d'intolérance en ce qui concerne la VIIIème paire à la dose d'un gramme tous les 2 jours.
- Pas de troubles rénaux.

OBSERVATION N° 25 (cf n° 22) (Calmette Guérin)

Mme M.... S.... 46 ans Cultivatrice

Malade présentant une tuberculose bilatérale, ayant eu dans un premier temps un traitement à la kanamycine 11 grammes et demi du 13 au 25 Octobre 1961, traitement qui avait été interrompu du fait des accidents auditifs altération importante des aigus à l'audiogramme.

Un traitement à la vitamine B_1 à dose forte avait alors été mis en application, ce traitement est repris en cure intermittente et sous protection de bépanthène au mois de Février 1961 étant donné la persistance de B K dans l'expectoration.

Dans les premiers mois qui ont suivi le traitement qui a été appliqué à la dose de : 1 gramme tous les 2 jours soit 3 grammes par semaine.

En Mars 1961 - la bacilloscopie est toujours positive

- la V S est à 2
- au point de vue radiographie

à droite l'infiltration est moins dense

à gauche rétraction de l'hémithorax

Au bout de 20 grammes de kanamycine

Le tubage est devenu négatif

La radiographie a montré la rétraction de l'hémithorax gauche avec fibrose.

A 62 grammes de kanamycine

Le tubage est redevenu positif

Au point de vue radiographie : Rétraction de l'hémithorax gauche.

Donc on a pu constater

- une augmentation de poids au point de vue clinique
- au point de vue radiologique : Rétraction de l'hémithorax gauche
- la bacilloscopie par contre n'a pas été influencée
- au point de vue tolérance. Bonne tolérance.

La cyto chimie urinaire n'a montré ni glucose
ni protéine
ni cylindres

Conclusion : meilleure tolérance que lors de la mise en route du premier traitement.

OBSERVATION N° 26 (cf n° 23) (Calmette Guérin)

Mme M.... J.... 64 ans Garde malade

Malade ayant présenté une tuberculose infiltrative excavée sous claviculaire gauche, ayant necessité une thoracoplastie de 6 côtes.

A eu un premier traitement à la kanamycine du 5 Octobre au 26 Octobre (19 grammes) ayant été arrêté pour troubles auditifs.

Après arrêt du traitement à la kanamycine on a constaté une amélioration sur l'audiogramme.

Depuis le mois d'Octobre jusqu'à la remise à la kanamycine a reçu 1210 capsules de cyclosérine.
chaulfone : 32 suppositoires

La malade est restée positive. A la radiographie persistance de la fonte sous plastie à gauche. A droite persistance de l'infiltration rétroclaviculaire et axillaire.

Donc le 15 Décembre 1960 la malade est remise à la kanamycine à la dose d'un gramme tous les deux jours.

En Mars 1961 la malade s'est plaint de vertiges, de troubles de la statique et de la démarche : l'examen labyrinthique a montré une hypoexcitabilité considérable des deux labyrinthes confinant à l'inexcitabilité, la kanamycine est quand même continuée.

En Avril 1961 on constate une nette amélioration du sommet gauche.
A l'audiogramme : pas d'aggravation (a reçu 65 grammes)
Au point de vue : cyto chimie urninaire pas d'albumine
pas de glucose
pas de cylindres

En Juillet 1961, au bout de 80 grammes de kanamycine
A la radiologie : disparition de l'infiltration rétro et sous claviculaire droite
disparition de la fonte sous plastie
Une bacilloscopie négative et ce depuis Janvier 1961
La malade par contre n'a pas pris de poids

Le 9 Septembre 1961. Tout traitement est arrêté
Le film est satisfaisant
La bacilloscopie toujours négative

Donc excellent résultat biologique
radiologique

On n'a pas noté de signes d'intolérance rénale : Pas d'albumine
Pas de cylindres.
(alors qu'avec la viocine la malade avait présenté une albuminurie)

L'audiogramme n'a pas montré d'aggravation, par contre on a noté une inexcitabilité labyrinthique.

Conclusion : excellents résultats chez cette malade avec le traitement discontinu à la kanamycine.

OBSERVATION N° 27 (Calmette Guérin)

Mme M.... D.... 37 ans

Découverte d'une tuberculose pulmonaire gauche traitée par pneumothorax entretenu cinq ans chez une malade ayant fait une pleurésie (côté non précisé à l'âge de 6 ans)

En Décembre 1956 est traitée pour suppuration pleurale gauche, survenue trois mois après une fausse couche. Cette suppuration parai en conséquence lointaine du pneumothorax. L'épanchement sera traité par injec-

tion locale d'hydrocortisone
streptomycine

A l'entrée : la radiographie a montré : à gauche des cavités multiloculaires
à droite des X cicatrices fibro-crétacées

mais durant le séjour et malgré le traitement antibiotique (P A S, I N H) les lésions droites évolueront, on notera l'apparition d'une large excavation avec image hydroaérique (Mars 1957).

Dans la suite sur les radiographies, en novembre 1957 disparition de l'épanchement gauche avec rétraction de la cavité pleurale (Avril 1958) et assèchement de la poche du pneumothorax (Novembre 1958). A droite le niveau liquide de la caverne droite a disparu.en juin 1958 faisant place en Novembre 1958 à deux images cerclées : 2 cavernes détergées.

Donc évolution favorable avec bacilloscopie qui est devenue négative en Novembre 1957, prise de poids de 20 kgs en 2 ans.

Le premier séjour s'est terminé en Avril 1959 elle avait reçu comme traitement :

I N H	: 266 jours à 6 comprimés par jour
Streptomycine	: 106 grammes
P A S	: 110 grammes
Cyclosérine	: 793 capsules
Cortancyl	

Donc évolution favorable lors du ler séjour.

A fait un deuxième séjour du 9-1959 à Avril 1960 pour chute de l'état général avec à la radio, de nombreuses infiltrations bilatérales, ayant à gauche un caractère fibreux, à droite un caractère bulleux. Pendant son séjour a reçu : 306 capsules de cylcosérine
6 comprimés d'I N H pendant 179 jours.

Est revenue pour un troisième séjour en Aout 1960 (depuis sa sortie avait été suivie régulièrement), envoyée par un service de Médecine où elle était hospitalisée pour myopathie. Ce service l'a transféré à Calmette Guérin sur vue du cliché, qui en fait était inchangé, la bacilloscopie était négative, l'état général effroyable.

Mais en cours de séjour en Décembre 1960 fait une poussée évolutive qui a décidé la mise en train d'un traitement à la kanamycine à la dose d'un

gramme tous les jours associée à l'éthionamide (100 mg par jour). En effet sur les clichés de Décembre 1960 a fait une poussée évolutive : apparition d'une grosse géode axillaire à niveau liquide avec de plus à gauche au niveau de la poche du pneumothorax apparition d'une petite quantité de liquide mais la bacilloscopie reste négative.

Sur l'audiogramme au bout de 20 jours de traitement on a noté une légère chute sur les 4000, mais par la suite on n'a pas noté d'aggravation (audio en Janvier 1961). En Février 1961, en Mars 1961 et sur l'audiogramme d'Avril 1961 la chute sur les 4000 a disparu.

En Février 1961 : amélioration de l'état clinique. Prise de poids de 6 kg 500

amélioration de l'état radiologique

En Mai 1961 : apparition d'une bacilloscopie positive isolée mais 4 bacilloscopies successives en Juin 1961 sont négatives

En Juin 1961, la malade ayant reçu 57 grammes de kanamycine le traitement est arrêté : B K négatifs

Fibrose pulmonaire à la radiographie

Ce traitement a été repris en Juillet 1961, le film radiologique semblant s'être remanié, reprise du processus évolutif précédemment décrit. Sous l'influence de la kanamycine en Aout 1961 : aspect à nouveau fibreux du film. En Septembre 1961, la kanamycine est à nouveau arrêtée, elle a reçu 19 grammes.

Donc a reçu 76 g de kanamycine : sans troubles auditifs
sans signes rénaux

Conclusion : Bons résultats radiologique
clinique prise de poids
Biologique

Mais la V S est toujours élevée à 50.

OBSERVATION N° 28 (Calmette Guérin)

Mme Y.... T.... 41 ans

Il s'agit d'une très ancienne bacillaire traitée par pneumothorax bilatéral. Découverte à l'âge de 19 ans, d'une tuberculose pulmonaire gauche, à l'occasion d'une hémoptysie. Tuberculose ayant nécessité un repos d'un mois

en sanatorium, et ayant motivé la création d'un pneumothorax gauche entretenu 5 ans. A l'âge de 25 ans après plusieurs grossesses interrompues, tuberculose pulmonaire droite, création d'un pneumothorax droit non supporté.

A 29 ans, nouvelle hémoptysie, donc nouveau pneumothorax gauche et traitement à la streptomycine.

A 32 ans, nouvelle hémoptysie et création d'un pneumothorax droit.

Les deux pneumothorax ont été entretenus jusqu'à l'âge de 35 ans.

En Juillet, fait un point de congestion, elle est alors traitée par P A S per os, bipénicilline et streptomycine.

La bacilloscopie s'avère alors positive et la malade entre au sana

A la radiographie géodes axillaire (à droite
sous hilaire (

à gauche : Fibrothorax

Jusqu'en Avril 1959 : les tubages sont restés positifs
la radiographie inchangée

Mais à cette date des tomographies ont montré la disparition des géodes, 3 tubages successifs ont été négatifs, la vitesse de sédimentation est restée élèvée à 105

En Aout 1959, alors qu'elle était redevenue bacillifère la malade part d'elle-même ayant reçu comme traitement.

P A S IV : 148 flacons
I N H : 256 jours à 8 comprimés par jour
Streptomycine : 193 grammes
13 14 : 54 comprimés

Revient en Janvier 1961 ayant maigri de 5 kgs

- La bacilloscopie étant positive
- La vitesse de sédimentation étant à 16
- La radiographie montrant :

Une infiltration sous claviculaire externe droite et des excavations multiples sous la coque gauche.

Après audiogramme qui est normal, on décide de mettre la malade à la kanamycine à la dose d'un gramme tous les deux jours.

En Février 1961 présente une hémoptysie, hémoptysies qui persistent en Mars. En Avril on adjoint à la kanamycine : du P A S
du I N H 600 mg par jour.

En Mai on ne constate comme amélioration qu'une légère prise de poids
la vitesse de sédimentation est toujours à 21
La bacilloscopie est positive
la radiographie n'a pas changée.

En Juillet 1961, on arrête la kanamycine a cause de la mauvaise résorption. L'audiogramme était normal.

La malade a eu 57 grammes de kanamycine
associés à 73 flacons de P A S
à 97 d'I N H à 600 mg
sans troubles auditifs, ni rénaux.

Seule une amélioration clinique a été constatée Un antibiogramme pratiqué en Juillet a montré une résistance au 13 14.

OBSERVATION N° 29 (Calmette Guérin)

Mme M.... B.... 51 ans.

Malade porteuse d'une tuberculose pulmonaire bilatérale avec géodes multiples depuis 1953.

Etait entrée en Janvier 1961 dans le service pour polynévrite des membres inférieurs dont l'origine a été rattachée à l'I N H : a été traitée par six comprimés à 150 mg par jour pendant deux mois.

A signaler que son fils a fait 13 mois de Sanatorium, il est sorti en Juin 1960 porteur d'un pneumothorax droit.

Donc en Mars 1953 découverte d'une atteinte de tuberculose pulmonaire bilatérale traitée par le traitement triple. Streptomycine, P A S, I N H., entre au Sanatorium du Rhône en Aout 1953, création d'un pneumopéritoine entretenu jusqu'en Juillet 1958.

Part en 1958 signant une décharge.

En Octobre 1960 présente - 1 amaigrissement - 1 asthénie
- un mouvement fébrile
- une expectoration mucco purulente.

Est traitée à domicile avec 6 comprimés par jour d'I N H à 150 mg et 25 grammes de kanamycine en fin Novembre signes de polynévrite.

En Janvier entre dans le service.

La bacilloscopie est positive

La V S à 46

A la radiographie : géodes multiples bilatérales

Fin Janvier présente des signes d'insuffisance respiratoires aigus avec défaillance cardiaque.

En Février on met la malade à la kanamycine

a reçu comme traitement :

Chaulfone	9 suppositoires
Viocine	20 grammes
Chaulfone I M	16
13 14	4 suppositoires
Isoniazyril	2 comprimés à 50

En Mars 1961 - le tubage est toujours positif

- la V S élevée
- mais la radiographie est un peu moins chargée.

En Avril 1961 un antibiogramme pratiqué montre une résistance à la kanamycine.

Le traitement est arrêté : a eu en tout 16 grammes de kanamycine. La kanamycine a été bien supportée du point de vue auditif, un audiogramme pratiqué en Mars s'est avéré normal.

du point de vue rénal : les cyto chimies ont montré la présence d'albumine (0,20 grammes par litre)

Cette malade est décédée en Juin d'une insuffisance respiratoire aigue.

OBSERVATION N° 30 (Calmette Guérin)

Mme M.... M.... 70 ans.

Découverte en Septembre 1960, à l'occasion d'une toux persistante, d'un amaigrissement et de crachats hémoptoïques d'une tuberculose bacillifère bilatérale excavée chez une malade ayant présenté dix ans auparavant une hémoptysie, ayant motivé une hospitalisation de quatre mois à Vienne.

A l'entrée : bacilloscopie positive

V S = 52

A la radiographie, pachypleurites multiples excavations bilatérales sous forme de petites cavernes et de nodules.

La malade est mise au triple associé, mais le nombre de flacons de P A S est diminué de 6 à 3 et demi par semaine du fait des signes d'insuffisance hépatique. Au point de vue radiographie les films se sont améliorés peu à peu, avec nettoyage du lobe supérieur droit, diminution d'une caverne hilaire droite enfin évolution (Janvier 1961) vers la fibrose progressive, avec persistance d'images annulaires suspectes, la bacilloscopie a été alternativement positive et négative. La V S autour de 40.

En Mars 1961, alors que la bacilloscopie est positive la malade sort. Pour revenir en Avril 1961 porteuse à la radiographie :

- d'infiltrations bilatérales
- avec image annulaire hilaire gauche

Mais la bacilloscopie est négative. En Mai elle redevient positive, et la malade est mise à la kanamycine : 1 gramme tous les 2 jours, rapidement la bacilloscopie redevient négative et reste négative jusqu'en Aout, date à laquelle la malade part contre l'avis médical.

Les films offrent peu de modifications

La V S est toujours élevée à 50

La malade est donc partie ayant reçu 23 grammes de kanamycine, il n'a pas été fait d'audiogramme.

Les cyto chimies n'ont rien montré d'anormal.

Conclusion : Amélioration biologique
Légère amélioration radiologique.

OBSERVATION N° 31 (Calmette Guérin)

Mme L.... G.... 55 ans.

Malade entrée le 10 Décembre 1959 pour tuberculose bilatérale aigue. Il s'agit d'une malade ayant eu - un pneumothorax droit en 1939
- une réinfection à gauche avec manque d'appétit, sueurs, témpérature, toux et chute de l'état général.

Le 10 Décembre 1959 à l'entrée dans le service, on trouve à la radiologie :

Un ensemencement diffus bilatéral complexe avec évidement du sommet droit.

L'antibiogramme a montré une sensibilité à tous les antibiotiques.

Sous l'influence du traitement : Cyclosérine (en Mars 1960, la bacilloscopie
P A S) est devenue négative.
- l'évidement du sommet se rétracte

En Juin 1960 : Nouveau tubage positif

En Aout 1960 : on adjoint 1 g 50 par jour de streptomycine

En Septembre 1960, le traitement est - 8 comprimés par jour d'I N H soit 450 mg
- 4 capsules de cyclosérine
- 5 P A S par semaine

En Novembre 1960 devant l'inefficacité du traitement la malade est mise à la kanamycine associée à 300 mg d'I N H
2 suppositoires de 13 14

A la mise en route du traitement a reçu : I N H : 60 comprimés
13 14 : 50 mg
P A S : 233 flacons
Streptomycine: 118 grammes
Cyclosérine : 1148 capsules

La V S est à 38

Le tubage est positif.

Au bout de 9 grammes de Kanamycine à l'audiogramme, chute bilatérale sur les 4000.

Le 26-12-1960 sous kanamycine apparition à la radiographie d'un évidement axillaire gauche.

On adjoint à la kanamycine
P A S IV
3 suppositoires de 13 14

Dans les mois qui vont suivre, les tubages sont devenus moins positifs et même se sont négativés. La V S descend régulièrement.

Le traitement a été bien supporté :

A 16 grammes de kanamycine
sur l'oreille droite : l'audiogramme est normal
sur l'oreille gauche : légère chute de 20 Décebels sur les 4000 sans aggravation par rapport à l'audiogramme du 12-1960.

En Mars vues les lésions observées, sur l'audiogramme : Importantes lésions sur la fréquence élevée (après 42 grammes de kanamycine). Par contre à la cyto chimie urinaire , pas de signes d'intolérance rénale et surtout sur la vue de l'aggravation apparue en Avril - Bacilloscopie positive

- Réapparition de la large infiltration de la base du lobe supérieur droit. La Kanamycine est arrêtée.

Jusqu'au mois d'Aout - alternativement bacilloscopie positive et négative
- film non amélioré
- et surtout état dépressif apparu avec la cyclosérine après 426 capsules de cyclosérine.

La malade est remise à la kanamycine.

Sous l'influence du traitement (21 grammes de kanamycine) - la bacilloscopie est redevnue négative
la V S est à 48
mais l'état radiologique est inchangé

Conclusion : Bon résultat biologique.

OBSERVATION N° 32 (Calmette Guérin)

Mme R.... S.... 49 ans ménagère.

Découverte en Novembre 1956 d'une tuberculose infiltrative bacillifère bilatérale à caractère assez fibreux chez une malade dont l'état général a baissé, qui présente toux et expectoration, dans ses antécédents on retrouve une pleurésie gauche en 1934, pleurésie qui a laissé radiologiquement des séquelles.

Sur les tomographies : excavation au niveau du hile gauche
au niveau de l'apex droit

Sort en Avril 1959 - toujours positive
- avec un état radiologique inchangé
- tous les traitements s'étant avérés inefficaces.

Comme traitement a eu :

Viomycine	: 138 grammes
Diatox argentique	: 366 comprimés
Didromycine	: 128 g 50
Streptomycine	: 211 grammes
I N H	: 380 jours
P A S IV	: 228 flacons
13 14	: 271 comprimés

et un pneumothorax droit qui n'a pas été entretenu une lère fois . X- 1957
XII-1957
une 2ème fois 17-5-1958
21-5-1958

A fait un deuxième séjour : est revenue en Novembre 1959
Le film a été identique
L'état général a chuté : chute de poids de 6 kgs
Un antibiogramme a montré une sensibilité à la cyclosérine à partir de 80 mg
à la viocine
une résistance à la streptomycine
au P A S
à l'I N H

On décide de mette la malade au 13 14, à la kanamycine : 1 gramme tous les jours. Au bout de 2 grammes la kanamycine a été arrêtée, la malade accusant des vertiges et des céphalées. Le 13 14 étant mal supporté : troubles digestifs.

La malade est mise jusqu'au 9-9-1961 à la cyclosérine
Jusqu'à Novembre 1960 : Tubage négatif.
Diminution de l'image
Mais en Novembre 1960 : Le tubage redevient positif
quoique la V S reste basse 18
et en Juillet 1961 un antibiogrammemontre une résistance
P A S
I N H
Streptomycine
Viomycine
Cyclosérine
13 14

En Septembre 1961. Le traitement étant inefficace
Alternance de tubages positifs et de tubages négatifs
Chute de poids
Oscillations thermiques
Aspect radiologique inchangé

La malade est mise à la kanamycine à la dose d'un gramme tous les 2 jours en association avec la cyclosérine (en a reçu jusqu'à cette date, 1880 capsules
Depuis - est toujours positive

- l'état clinique ne s'est pas amélioré
- pas de modification du film.

Il faudra voir dans les mois à venir.

OBSERVATION N° 33 (due à l'obligeance du Docteur SCHIPMANN)

Mr M.... E.... 46 ans.

Malade de 46 ans dont le début de la tuberculose remonte à 1950 : cavité du sommet droit- B.K. +

Pneumothorax intra-pleural rapidement abandonné - Extra-pleural droit - persistance d'une cavité résiduelle -B.K. 0

Janvier 1955 Exérèse du lobe supérieur droit sous couverture d'antibiotiques. Mars 1958 - aggravation bilatérale - B.K. + - traitement par streptomycine I N H - apparition progressive en quelques jours de traitement d'une surdité qui s'accentuant, devient totale en Juin 1959.

Poursuite de la Streptomycine pendant encore quelques mois. (dose inconnue mais importante).

Entre au Sanatorium le 19 Décembre 1959

A l'entrée : Etat général passable - 59 kgs - V S 4-13 - B.K. +

Radiologiquement : opacités excavée de la base à droite.

A gauche, opacités floues du sommet avec, en tomographies, 2 petites cavités jumelées.

Au cours du séjour : l'étude de sensibilité des B.K. aux antibiotiques montre une résistance totale à la Streptomycine et à l'Isoniazide. La surdité du malade est absolument totale. On ne peut correspondre avec lui que par écrit.

Le traitement par antibiotiques est institué selon le schéma ci-dessous :

- d'abord Cyclosérine (0 g 75) + Ethioniamide (1 g en suppos)

mais en Février 1960, crise comitiale qui force à interrompre la cyclosérine remplacée par du P A S IV toujours associé à l'éthioniamide.

En Mars 1960, une diminution de la caverne de la base droite a été obtenue mais il persiste toujours les mêmes lésions excavées du sommet gauche - B.K. +

On adjoint alors au traitement par P A S IV + ethioniamide, de la kanamycine à raison d'un gramme tous les 2 jours.

En Mai, un nouveau bilan montre cette fois la fermeture de la cavité droite mais au sommet gauche, il existe une caverne d'un cm de diamètre. A cette époque, on est obligé d'interrompre l'éthioniamide responsable de troubles digestifs. Le traitement est alors poursuivi par : P A S IV + kanamycine un jour sur 2 et cela pendant 8 mois.

Durant cette période, on assiste à une régression progressive des images du sommet gauche et la cavité est fermée à partir de Novembre 1960. Les bacilloscopies deviennent et se maintiennent négatives, en particulier 6 cultures. Le 29 Janvier 1961, la kanamycine est interrompue et on termine le traitement sous la forme : P A S IV + Ethioniamide (0,50). Le malade quitte l'Etablissement le 17 Mai 1961 présentant un aspect stable à droite comme à gauche.

Il aura reçu durant son séjour sanatorial : 164 g de kanamycine de Février 1960 à Janvier 1961, P A S (5400 g), 13 14 (213 g), cyclosérine (33 g).

Durant 3 mois et demi, la kanamycine a été associée au P A S IV, et à un gramme d'Ethioniamide en suppositoires et durant 8 mois l'Ethioniamide a été associée au P A S IV. Le rythme d'un jour sur 2 a paru suffisant sur le plan clinique et a permis une tolérance locale prolongée.

Conclusion : Bon résultat clinique
biologique
bactériologique.

-:-:-:-:-:- -

III - LA KANAMYCINE COMME COUVERTURE OPERATOIRE

(8 OBSERVATIONS)

Nous allons maintenant étudier, huit malades chez qui la kanamycine a été utilisée comme couverture opératoire.

Sept malades ont reçu la kanamycine à la dose d'un gramme par jour

Un à la dose 0 gramme 50

Quatre malades ont reçu la kanamycine pendant un mois

Deux pendant un mois et demi

Un pendant deux mois

Un pendant deux mois et demi

Un pendant trois mois.

Comme couverture opératoire

- La kanamycine a été employée 3 fois seule
- 1 fois associée au 13 14
- 1 fois au 13 14 et à l'I N H
- 1 fois à la Viomycine
- 1 fois à la Flabelline
- 1 fois au D H S et à l'I N H.

Dans ces cas seul trois audiogrammes ont été pratiqués, par contre les examens urinaires et l'azotémie ont été régulièrement faits.

OBSERVATION N° 34 (due à l'obligeance du Docteur MOREL) où la kanamycine a été utilisée après l'intervention

Mme O.... C.... 44 ans

Malade ayant fait deux séjours au sanatorium de Chantoiseau. Découverte en Mars 1959 d'une tuberculose bacillifère infiltrative non homogène dense de tout le sommet droit chez une malade ayant présenté en 1933 une pleurésie droite non ponctionnée ayant nécessité un séjour d'un an dans un préventorium. Les tomographies ont été confirmatives et ont montré l'existence d'une petite cavité rétro et sus hilaire droite. La V S était à 15-32.

Durant son séjour la malade s'est négativée

la V S est déscendue à 11-23

et en fin de séjour les tomographies montraient la persistance au niveau du sommet d'opacités importantes non homogènes, sans images suspectes et sans aspect évolutif.

Le 3-4-1960, quitte le sanatorium entre à son domicile mais poursuivra le traitement. A reçu pendant son séjour :

D H S	:	58 grammes
D H S panthoténique	:	90 grammes
P A S IV	:	2600 grammes
B P A S calcique	:	145 grammes
S T A P A S	:	20 grammes
Cyclosérine	:	146 jours à 3 capsules par jour
I N H	:	315 grammes
Diátox argentique	:	14 grammes (I N H et Diatox)

Le 17-5-1960, bien qu'ayant continué le traitement, apparition sur les tomographies d'une petite image claire d'allure suspecte, très congestive, dans la région sus claviculaire extérieure droite, la malade rentre à Chantoiseau. La bacilloscopie est négative, la malade est remise à la cyclosérine 3 capsules par jour et le 19-7-1960 une lobectomie supérieure droite est pratiquée sous couverture : de D H S panthoténique I M 1 gramme par jour

I N H per os 0 g 45 par jour

Kanamycine I M 1 gramme par jour

Dans les suites on a noté la persistance d'un pneumothorax droit qui peu à peu a regressé, la réexpansion pulmonaire était satisfaisante, le 22-8-1960 (la kanamycine n'était plus donnée qu'à 0,50 grammes par jour)

Le 6-10-1960, la kanamycine est arrêtée (48 grammes)

V S = 5-10

Bon état général

Bacilloscopie négative

Bonne reexpansion pulmonaire

Aucune intolérance n'a été constatée.

OBSERVATION N° 35 (due à l'obligeance du Docteur DEMANGE)

Mr L.... A.... 24 ans Journalier.

Malade chez qui il a été dépisté, au cours d'un examen systématique, une cavité de la base droite avec niveau liquide, en Novembre 1959.

A séjourné un an dans des hôpitaux.

Il a reçu pendant cette année : streptomycine : 178 grammes
P A S : 67 flacons
I N H :1800 comprimés.

Entre au Sana du Rhône le 20 Octobre 1960.

Sur les radios on note à droite : importante caverne en regard des 6 - 7ème côtes (confirmation par tomographies) Bacilloscopie positive. V S = 27 Le 25 Octobre 1960 un antibiogramme pratiqué montre :

- une résistance à la streptomycine
- sensibilité au P A S
- sensible à 5γ/cc I N H

Sous l'effet du traitement et ce jusqu'en Juin, la caverne a diminué de volume. La V S est devenue normale : 6. Mais en Juin nouvelle évolution : la caverne augmente de volume et le 16 Juin une lobectomie inférieure droite est pratiquée.

Le traitement appliqué a été : P A S, 13 14, Isoniazide et 18 grammes de streptomycine avant la réception de l'antibiogramme.

Un pneumopéritoine a été entretenu du 3-2-196L au 17-3-1961, il a été abandonné du fait des douleurs abdominales et de la tendance à l'emphysème sous cutané.

Donc le 16 Juin 1961 est pratiqué une lobectomie inférieure droite le 14 Juin le malade a été mis à la kanamycine 1 gramme par jour.

Les suites sont été très bonnes - Excellente reexpension pulmonaire
- Pas de température.

Le malade a été à la kanamycine jusqu'en fin Juillet. Il a reçu 40 grammes de kanamycine en tout sans intolérance. Les tomographies pratiquées le 21 Octobre 1961 montrent les bons résultats.

Conclusion : Bons résultats, les suites opératoires ayant été simples.

OBSERVATION N° 36 (due à l'obligeance du Docteur DEMANGE)

Mr M.... A.... 23 ans Dépanneur Radio

Découverte lors d'une visite déterminée par l'apparition d'une hémoptysie d'un infiltrat excavé du lobe supérieur gauche.

Pour ce fait un séjour à l'Hôpital de Constantine du 4-7 au 21-8-1959 dans une Clinique Sanatoriale du 25 Mai au 16 Juillet 1960.

A reçu pendant ces deux séjours : streptomycine 365 grammes
P A S 30 flacons
I N H quantité non précisée

Entre le 19 Juillet 1960 au Sanatorium du Rhône

A l'entrée : Bacilloscopie positive
V S = 9
A la radiographie : cavité du sommet gauche.

Le 7-10-1960 est pratiqué un antibiogramme qui montre :
une sensibilité à l'isoniazide à la dose de 1 γ /cc
une sensibilité à la streptomycine à la dose de 5 γ /cc
une sensibilité au P A S de 20 γ /cc

Est mis au traitement triple.

Une culminectomie est pratiquée le 18-11-1960, les suites furent compliquées dès les premiers jours : caillotage et bullage, fuites aériennes persistant. Le 23-12-1960 une radiolipiodolée est pratiquée elle montre une vaste poche postérieure et supérieure et un niveau liquide suspendu sus hilaire. Le liquide retiré par le drain est louche. La température est oscillante.

Le malade est mis à la kanamycine le 29-12-1960 à la dose d'un gramme par jour. Dans les jours qui suivent : le liquide devient clair
la température se stabilise.

Mais les antibiotiques injectés dans le drain, passant dans les bronches, il existe donc une communication broncho pleurale, il s'agit d'une fistule au niveau d'une bronche segmentaire.

Le 20-1-1961, le malade étant toujours sous kanamycine une thoracoplastie supérieure gauche 1-2-3-4-5 côtes est pratiquée. La kanamycine est poursuivie jusqu'au 30-1-1961. Les suites furent bonnes. Pour la première fois le malade est négatif le 28-3-1961. Il est sorti le 4-11-1961.

Ce malade a reçu 30 grammes de kanamycine, l'audiogramme pratiqué le 11-1-1961 a décelé une hypoacousie gauche d'origine moyenne donc non imputable à la kanamycine.

OBSERVATION N° 37 (due à l'obligeance du Docteur DEMANGE)

Mr A.... L.... 18 ans Fellah

Découverte en Mai 1959 chez un Nord Africain, à la suite d'une épisode avec expectoration, toux et température, d'une tuberculose pulmonaire

bacillifère fibrocaséeuse bilatérale largement excavée à gauche, de forme évolutive.

Dans les mois qui ont suivi et sous l'influence du traitement on a noté, un nettoyage des groupes nodulaires axillaires droit, mais la volumineuse cavité para aortique gauche a persisté. La bacilloscopie est restée positive.

Le malade est transféré au Sanatorium du Rhône le 9-9-1960.

Pendant son séjour en Algérie a reçu : streptomycine : 100 grammes
P A S : 121 flacons
isoniazide : 99 grammes
viocine : 55 grammes

A l'entrée : Bacilloscopie positive
V S = 5

A la radiographie : à gauche, volumineuse bulle à paroi fine reliée au hile gauche par des travées, opacités diffuses au niveau de l'arc de la première côte.

Est mis au traitement reçoit du 11-9-1960 au 10-3-1961 : 71 grammes d'I N H. Du 11-9-1960 au 19-9-1960 : 8 grammes de streptomycine. La bacilloscopie devient négative le 22-12-1960.

Mais l'image radiologique persistante et la V S ayant augmentée à 20 le 2-3-1961.

Le 17-3-1961 une lobectomie supérieure gauche avec resection du Fowler et thoracoplastie de Bjork est pratiquée.

Le 12-3-1961 le malade a été mis à la kanamycine à la dose d'un gramme par jour, associée au 13 14.

Les suites opératoires ont été bonnes. Il y a eu une bonne reexpansion immédiate. A noter quelques signes de bronchite pendant une quinzaine de jours.

Le 19-5-1961 la radiographie montre que le poumon gauche est bien ventilé que la coque corticale est mince.

La kanamycine a été poursuivie jusqu'au 12-5-1961, le malade en a reçu en tout 40 grammes sans incident aucun. Le 13 14 avait été poursuivi jusqu'au 9-9-1961 (139 comprimés). Le malade est sorti le 15-11-1961.

Conclusion : suites opératoires simples.

OBSERVATION N° 38 (due à l'obligeance du Docteur DEMANGE)

Mr A.... V.... 54 ans Chef mineur des galeries et tunnels

Malade ayant présenté une pleurésie droite le 2-6-1961 ayant nécessité son admission à l'Hôpital de Grenoble.

La radiographie pratiquée alors montrait :

un voile de la moitié inférieure à droite

une infiltration de la partie moyenne du champ pulmonaire gauche.

Reste de Juin à Octobre 1960 à l'Hôpital de Grenoble.

Il reçoit comme traitement : streptomycine : 80 grammes

P A S IV

kanamycine I M

Colymicine comprimés

Puis fait un séjour au service oto rhino laryngologique du 21-11-60 au 28-12-1960, l'audiogramme pratiqué à ce moment montre une hypoacousie bilatérale ancienne en relation avec le travail dans les mines inaméliorable.

Un examen de crachats s'étant avéré positif le malade entre au Sana du Rhône le 29-12-1960.

A l'entrée : V S = 36

Bacilloscopie positive

A la radiographie - Epanchement pleural occupant pratiquement tout le champ pulmonaire droit

- Infiltration de la partie moyenne du champ pulmonaire gauche.

De nombreuses ponctions sont pratiquées les 30-12-1960, 7-1-1961, 12-1-61 28-1-1961 et 3-2-1961 plus lavage de la plève.

L'antibiogramme pratiqué montre une sensibilité à l'égard de tous les antibiotiques usuels.

Les traitements antibiotiques appliqués sont : 13 14 : 138 comprimés

Isoniazide : 20 g

Streptomycine

Le 10-2-1961 une pleurotomie droite est pratiquée sous couverture de kanamycine 1 gramme par jour. Le malade en recevra 30 grammes. Le 15-3-1961 la radiographie montre une amélioration bilatérale. Le 28-3-1961 la bacilloscopie devient négative.

Conclusion : suites simples.

OBSERVATION N° 39 (due à l'obligeance du Docteur DEMANGE)

Mr M.... T.... 53 ans Chauffeur Marbrier.

Découverte à l'occasion d'une visite systématique en Janvier 1958 d'une tuberculose cavitaire du lobe supérieur droit bacillifère.

Traité à domicile jusqu'au 17-2-1958, puis à l'hôpital de Nice jusqu'au 12-6-1958, reste ensuite en cure à Saint Martin de Vésubie jusqu'au 18-2-1959.

A reçu pendant cette période : 70 grammes de streptomycine
P A S 60 flacons
I N H 1500 comprimés

Est admis au Sanatorium du Rhône le 18-2-1959.

A l'entrée : Bacilloscopie positive
V S = 5
A la radiographie : caverne du lobe supérieur droit

Est mis au traitement :

Du 21-2-1959 au 20-1-1961 reçoit : 222 grammes de streptomycine
Du 21-2-1959 au 26-2-1960 reçoit : 108 grammes d'I N H
Du 8-7-1960 au 31-3-1961 reçoit : 198 grammes d'I N H
Du 27-2-1960 au 7-7-1960 reçoit : 95 grammes de 13 14
Du 21-2-1959 au 27-9-1960 reçoit : 5670 grammes de P A S IV et per os

Un pneumopéritoine a été entretenu du 27-2-1959 au 30-8-1959. Les bacilloscopies sont alternativement positives et négatives.

Les V S faibles : 18-7-1959 8
3-12-1959 6
3-6-1960 6

Les radiographies inchangées. Les antibiogrammes montrent une sensibilité de plus en plus faible aux antibiotiques.

13-1-1960 sensible à partir de 1 /cc d'Isoniazide
1 /cc de Streptomycine.
24-8-1960 sensible à partir de 1 /cc d'Isoniazide
5 /cc de Streptomycine
19-10-1960 sensible à partir de 5 /cc d'Isoniazide
10 /cc de Streptomycine.

Aussi le 27-1-1961 est pratiquée une thoracoplastie gauche des 3, 4 5ème côtes, complétée le 24-2-1961 par celle de la 2ème côte.

Le 21-1-1961 le malade a été mis à la kanamycine à la dose d'un gramme par jour et ce jusqu'au 31-3-1961. En tout 45 grammes.

Les suites opératoires ont été simples :

Pas de température

Pas de complications pulmonaires

L'audiogramme pratiqué le 5-4-1961 était normal (superposable à celui du 25-1-1961).

OBSERVATION N° 40 (due à l'obligeance du Docteur DEMANGE)

Mr R.... B.... 26 ans Employé d'hôtel à la cuisine.

Découverte à la suite d'une hémoptysie le 22 Avril 1956 d'une tuberculose pulmonaire gauche chez un malade présentant des signes d'imprégnation depuis le mois de Novembre 1955.

A l'entrée le 25-5-1956

Bacilloscopie positive

A la radiographie : Opacités probablement excavées macro et micronodulaires non homogènes s'étendant sur les 2/3 supérieurs du champ pulmonaire gauche

Un pneumopéritoine est créé le 9-10-1956, il sera abandonné après trois insufflations. Le 24-12-1956 à l'occasion d'un examen systématique un diabète est découvert.

Un pneumothorax gauche est créé le 6-3-1957 et sera entretenu jusqu'au 21-6-1958, ce pneumothorax nécessitera une section de brides le 15-3-57 par ailleurs ce pneumothorax se perforera. Vu l'inefficacité des traitements antibiotiques et autres, les images radiologiques ne régressant pas.

- P A S IV et per os du 11 Juin 1956 au 7-10-56 : 15 flacons
  + I N H 23 Octobre 1957 : 1900 grammes
- Streptomycine : 12 grammes
- Cyclosérine du 9-4-1959 au 30-4-1959 : 8 grammes 50
- I N H : 119 grammes

Une thoracotomie des 1-2-3-4-5è côtes est pratiquée le 22-5-1959
des 6-7-8-9è côtes est pratiquée le 3-7-1959
un temps antérieur le 28-11-1959

L'antibiogramme du pus pleural a montré une sensibilité aux antibiotiques usuels.

Le 29-4-1960 Une pleurectomie et mise à plat est pratiquée. La cicatrisation dans les suites ne se fait pas, le pansement est très sale, le pus qui s'écoule est résistant à tous les antibiotiques. Si bien que le 2-6-1961 on pratique une pleuro pneumopariectomie sous kanamycine plus Flabelline I M. La kanamycine est donnée à la dose d'un gramme par jour. Le malade en recevra 30 grammes et sous kanamycine la cicatrisation se fera d'une façon parfaite, on ne note aucun écoulement.

Le 12-7-1961 Cicatrisation terminée, le malade va très bien.

La V S était à 25 le 1-11-1960

et à 4 le 6-11-1961

Conclusion : Ici la kanamycine a permis la cicatrisation, le tarissement des écoulements.

Aucun incident n'a été noté.

OBSERVATION N° 41 (due à l'obligeance du Docteur MOREL)

Mme C.... B.... 33 ans Aide soignante.

Découverte par examen systématique (à l'occasion d'une radiographie du thorax pour fractures des côtes) le 1-2-1960 chez une aide soignante ayant présenté en 1949 une pleurésie séro fibrineuse gauche, d'une tuberculose infiltrative du sommet droit. Tuberculose pulmonaire traitée par les antibiotiques et repos relatif. A présenté une aggravation in situ malgré les antibiotiques en Octobre 1960 (l'infiltrat s'est largement excavé). Depuis cette date malgré les repos et les antibiotiques reçus

I N H 200 grammes (le 25-10-1960 : Résistance à l'I N H découverte)

P A S IV 75 flacons

S M Y Panthoténique : 210 grammes

Dectancyl : 80 comprimés à 0,5 grammes

aucune amélioration radiologique n'a été constatée et la malade est restée positive.

La malade entre alors à Chantoiseau le 19 Mai 1961

- A la radiographie, à droite : infiltrat homogène de tout le lobe supérieur respectant la région sus claviculaire très largement excavée dans la région sous claviculaire. Les tomographies ont été confirmatives : délimitant l'excavation dans le segment postérieur du lobe supérieur, sa limite inférieure étant juxta scissurale, par ailleurs opacité au niveau du lobe moyen.

- La bacilloscopie est positive

- La V S élevée

Est alors mis au traitement : Cyclosérine : 3 capsules par jour
13 14 : 1 suppositoire + 2 comp. par jour
Ultra levure : 2 ampoules par jour
Théralène : 2 comprimés par jour
Hématoethyroïdine : 2 comprimés par jour
Aérosols de kanamycine : 250 mg + Thiomucase une ampoule 2 fois par jour.

Ce traitement au début a été assez mal supporté ayant déterminé une élévation thermique des courbatures. Le traitement avait été arrêté le 25-5-1961 puis repris progressivement, on y a adjoint 0,60 grammes par jour d'I N H le 29-5-1961.

Le traitement a amené une bonne amélioration radiologique notamment on a constaté une diminution de l'excavation sous claviculaire et une bonne amélioration de l'infiltrat non homogène. La bacilloscopie est négative.

En septembre 1961, on adjoint à cette thérapeutique : des injections de kanamycine intra musculaire à la dose de 0,50 gramme par jour additionnée de seurocaïne(les aérosols de kanamycine ont été arrêtés).

Un audiogramme pratiqué le 28-8-1961 est normal. L'examen labyrinthique par contre a montré une altération légère à droite. La cytochimie est normale.

Le 8-9-1961 seule la kanamycine est continuée. Et le 2-10-1961 il est pratiqué une lobectomie supérieure droite et une resection économique du Nélon, sous couverture de kanamycine 1/4 g par jour I M et Viocine 1 gramme. Mais le 16-10-1961, la kanamycine est arrêtée une hypoacousie est décelée (en tout 10 grammes de kanamycine).

Dans ce cas précis la kanamycine a été utilisée en pre et post opératoire mais on a pu constater - une amélioration du poids
- des suites opératoires simples avec bonne reexpansion pulmonaire.

R E S U L T A T S O B T E N U S

I - DANS LE TRAITEMENT DE FOND DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

A - ACTION SUR L'ETAT GENERAL

La kanamycine semble avoir un rôle très favorable sur l'état général des malades en effet, sur nos trente trois observations nous avons observé en ce qui concerne :

Le poids :

- 15 de nos malades ont grossi dans des proportions allant d'un à Cinq kilogrammes
- 2 ont présenté un amaigrissement
- Chez 16 malades le poids est resté stationnaire mais il faut noté que leur poids pour la plupart était plus que satisfaisant.

Les forces

Les malades ne se sont pas plaints d'asthénie mais n'ont pas signalé de reprise de force considérable. Seule une malade a déclaré ne s'être jamais senti si bien.

L'appetit ne semble pas avoir été influencé , mais aucun cas d'inappétence ou d'intolérance digestive n'a été signalé.

Nous n'avons pas pu juger de l'influence de la kanamycine sur la température, l'ensemble des malades étant apyrétiques. Seul le malade n° 8 avait une température oscillante qui a persité.

B - LES SIGNES FONCTIONNELS

semblent également considérablement influencés tel que toux, expectoration, dyspnée, tous signes traduisant souvent la surinfection bronchique.

La kanamycine, ayant un large spectre antibactérien tant sur les germes gram positifs que sur les germes gram négatifs, joue un rôle important dans ces cas là.

- Dans 22 cas la toux était nulle
- Dans 10 cas, la toux était importante et sous l'effet de la kanamycine I M conjuguée dans 5 cas aux aérosols de kanamycine, celle ci a retrocédé.
- 1 seul cas n' pas été influencé.

En ce qui concerne l'expectoration les résultats sont absolument similaires.

Une seule de nos malades était dyspnéique, mais la dyspnée n'a pas été influencée, cette dyspnée étant sans doute d'origine asthmatiforme.
Donc bons résultats sous les signes fonctionnels.

C- LES RESULTATS BIOLOGIQUES.

Et tout d'abord sur la vitesse de sédimentation

Chez 12 malades elle est restée stationnaire

Chez 2 elle a été accèlérée

Chez 9 elle a diminué nettement.

Neuf de nos malades avait des vitesses de sédimentation normales à la mise en route du traitement, ces vitesses de sédimentation sont restées stationnaires.

Quant aux examens bactériologiques

Chez 8 malades les recherhces de bacilles étaient négatives, elle le sont restées.

Chez 25 malades l'expectoration ou le liquide de tubage gastrique contenaient des bacilles.

- Dans 11 cas le traitement s'est montré inopérant, il y a eu persistance de bacilles.
- Dans 5 cas on a obtenu des résultats partiels , soit que les examens aient montré des alternances de bacilloscopie positive et de bacilloscopie négative, soit qu'on aie observé des négativations persistant quelques mois, et suivies de repositivation (Observation n° 25 par exemple).
- Dans 9 cas les examens sont devenus négatifs définitivement après le traitement à la kanamycine.

- 5 sujets étaient auparavant constamment positifs

- 2 n'étaient positifs que par intermittence au tubage et à la culture avant le traitement à la kanamycine.

- Pour les autres on avait assité à une repositivation des tubages après une longue période de négativation ce qui avait d'ailleurs déterminé la mise au traitement à la kanamycine.

	↘	↗	Res. partiels	Stationnaire	Normal
Poids	2	15		16	
Toux	10			1	22
Expectoration	10			1	22
V S	9	2		12	9
B K	→ 9		5	11	8

D - Nous allons maintenant étudier les résultats obtenus SUR LES IMAGES RADIOLOGIQUES

Nos résultats seront classés en fonction de deux facteurs : comme l'a fait BROUET.

- l'ancienneté de la lésion
- le type de la lésion

En ce qui concerne l'ancienneté de la lésion, nous distinguerons trois groupes :

1) - Les tuberculoses récentes qui sont celles qui évoluent depuis moins de deux ans

2) - Les lésions tuberculeuses anciennes.

3) - Les poussées évolutives sur tuberculoses anciennes.

Les résultats les plus encourageants ont été observés dans le groupe 1 et le groupe 3 : ce qui s'explique très bien du fait que les lésions étant

plus fraiches étaient plus sensibles au traitement antibacillaire.

Le groupe n° 1 comprend 7 malades

5 bons résultats ont été enregistrés

2 moyens

Le groupe n° 3 comprend 11 malades, on a relevé

1 bon résultat

2 moyens

1 médiocre

7 nuls

Donc en tout 6 bons résultats (Observations n° 3 - 4 - 9 par exemple sont très satisfaisantes).

Dans les tuberculoses anciennes (groupe n° 2) évoluant pour certaines depuis de très nombreuses années : 22 ans - 11 ans.... les améliorations quoique plus discrètes ont été sensibles.

Sur les 15 malades de ce groupe on a relevé :

5 résultats nuls

2 médiocres

4 moyens

4 bons

Sur le tableau suivant se trouve réunis tous ces résultats.

ANCIENNETE DE LA TUBERCULOSE	NULS	MEDIOCRES	MOYENS	BONS
Tuberculoses récentes 7 cas			2	5
Lésions tuberculeuses anciennes 15 cas	5	2	4	4
Poussées évolutives sur tuberculose ancienne 11 cas	7	1	2	1

Si nous étudions les résultats par rapport aux types de la lésion tuberculeuse unilatérale ou bilatérale soit : Nodulo Infiltrative
soit : Ulcero Nodulaire (Monoexcavée
(Polyexcavée

TYPE DES LESIONS	NULS	MEDIOCRES	MOYENS	BONS
Tuberculose unilatérale				
Nodulo Infiltrative 4 cas	1		1	2
Ulcero nodulaire monoexcavée 5 cas	1		1	3
Ulcero nodulaire polyexcavée 1 cas				1
Tuberculose bilatérale				
Nodulo Infiltrative 10 cas	6		2	2
Ulcero Nodulaire monoexcavée 2 cas		1	1	
Ulcero Nodulaire polyexcavée 12 cas	4	2	3	3

De ces deux tableaux il ressort que :

Ce sont des tuberculoses récentes, et les poussées évolutives d'une part, et d'autre part les tuberculoses ulcero nodulaire polyexcavées qui sont les plus influencées par la kanamycine que les malades soient astreints à un traitement continu ou a un traitement discontinu.

RESISTANCE A LA KANAMYCINE

Trois cas de résistance à la kanamycine ont été observées :

Deux cas de résistance ont été décelés sur les antibiogrammes les traitements ont été arrêtés immédiatement : observations n° 16 et n° 29.

Un cas de résistance à la kanamycine (observation n° 5) a été décelée sur la pièce d'exérèse, dans ce cas ce qui semble interressant c'est qu'il s'agissait d'une tuberculose bilatérale, que les lésions droites avaient régressées sous l'influence du traitement à la kanamycine, la persistance des lésions à gauche a conduit à pratiquer une exérèse : sur cette pièce d'exérèse il a été constaté une résistance à la kanamycine.

TOLERANCE

1 - Tolérance locale

Bien que les injections intra musculaires soient profondes, tous nos malades ont signalé des phénomènes douloureux au point d'injection du produit

Dans un seul cas le traitement à la kanamycine (à 20 grammes) a du être interrompu du fait de la violence des phénomènes douloureux (observation n° 15). Dans la plupart des cas ces phénomènes douloureux ont diminué d'intensité, après adjonction au solvant de faible quantité de scurocaïne.

Par contre il n'a jamais été observé d'abcès, ni de réactions cutanées dans les zones injectées ; parfois on a constaté de petites indurations sous cutanée qui se sont résorbées assez rapidement.

Dans un cas la kanamycine a du être interrompue (observation n° 28) à 57 grammes du fait de la mauvaise résorption.

2 - Tolérance digestive

Aucun cas d'intolérance digestive n'a été relevé.

3 - Phénomènes allergiques

Une éosinophilie avait été notée par certains auteurs, nous n'avons observé qu'un seul cas d'éosinophilie (observation n° 6). Le taux des éosinophiles est passé de 3 % à 8 %.

Par contre un malade qui avait présenté une réaction allergique à la streptomycine sous forme d'un eczéma des conduits auditifs (observation n° 13) a très bien supporté la kanamycine.

4 - Tolérance rénale

Prévenu des dangers d'un surdosage sanguin par défaut d'élimination, l'utilisation de la kanamycine a été évitée chez les malades présentant de l'albumine.

Connaissant la fréquence des associations : intolérance rénale et intolérance sur la VIIIème paire d'une part, et le signe d'alerte que constitue l'apparition de cylindres granuleux dans les urines, dans la mesure du possible des cyto chimies urinaires et des dosages de l'urée sanguine ont été pratiquées régulièrement.

Tout d'abord avant la mise en route du traitement, une cyto chimie urinaire a été pratiquée, puis régulièrement tous les quinze jours.

Seuls chez deux de nos malades, l'albumine a été présente à la dose de 0, 15 gramme par litre (observation n° 21) et à la dose de 0,20 gramme par litre (observation n° 29).

Il faut signaler qu'une malade chez qui le traitement à la viomycine avait été interrompu du fait de l'apparition d'albumine dans les urines (observation n° 23) a eu tout au long du traitement à la kanamycine des cyto chimies urinaires normales.

- Chez aucun malade il n'a été trouvé des cylindres granuleux dans les urines.
- Il n'a jamais été constaté d'hématurie
- Le taux de l'azotemie n'a pas subi de variations pathologiques
- Le volume des urines n'a jamais varié.

En somme, la néphrotoxicité citée par les auteurs Américains, nous a pas paru évidente malgré la posologie variable utilisée. Celle ci ne semble pas devoir jouer un rôle. Le rôle important semblant plutôt dévoluérà l'état rénal antérieur.

5 - La toxicité sur la VIIIème paire cranienne.

Nous étudierons d'abord les troubles portant sur l'appareil vestibulaire. Plusieurs de nos malades se sont plaints de troubles de type vestibulaire avec comme signes prédominants des sensations vertigineuses.

Chez la malade de l'observation n° 18 le traitement à la kanamycine a été interrompu à 20 grammes 1/2 de kanamycine du fait de l'importance des vertiges (alors que l'audiogramme était normal).

Des malades, comme le malade de l'observation n° 20 se sont plaints de vertiges.

Chez une seule de nos malades, un examen labyrinthique a été pratiqué du fait de l'importance des signes : vertiges, troubles de la démarche et de la statique. Cet examen a montré une hypoexcitabilité considérable des deux labyrinthes confinant à l'inexcitabilité.Mais du fait des résultats radiologiques et biologiques obtenus la kanamycine a été poursuivie (observation n° 26)

Nous nous attarderons davantage sur l'appareil cochléaire

Sur nos trente trois malades, huit n'ont pas eu d'audiogrammes pour des raisons diverses.

-Une est partie avant la fin du traitement (observation n° 30)

- En ce qui concerne les autres il s'agissait de malades de Sanatorium chez qui aucun signe subjectif n'ayant été décelé il n'a pas été jugé utile de leur pratiquer d'audiogramme rendu difficile du fait de l'éloignement.

Enfin un de nos malades (observation n° 33) présentant une surdité complète apparue progressivement en quelques jours de traitement à la streptomycine, a reçu 164 grammes de kanamycine (avec succès du point de vue biologique et radiologique). Chez ce malade les audiogrammes ont été évidemment inutiles.

Dix de nos malades ont conservé malgré des doses assez souvent élevées de kanamycine des audiogrammes normaux.

Observations n° 1	75 grammes de Kanamycine	: 0 g 50 par jour
n° 2	34,5 grammes de kanamycine	: 0 g 50 par jour
n° 3	73 grammes de kanamycine	: 0 g 50 par jour
n° 4	40 grammes de kanamycine	: 0 g 50 par jour
n° 9	131 grammes de kanamycine	: 1 g par jour
n° 12	60 grammes de kanamycine	: 1 g par jour
n° 13	59 grammes de kanamycine	: 1 g par jour
n° 18	20 grammes et demi de kanamycine	: 1 g par jour
n° 28	57 grammes de kanamycine	: 1 g tous les 2 j.
n° 29	16 grammes de kanamycine	: 1 g tous les 2 j.

Il ressort déjà de ce tableau que la dose totale de kanamycine intervient peu, un de nos malades ayant reçu 131 grammes de kanamycine sans intolérance.

Il est intéressant d'étudier les effets sur la VIIIème paire en fonction de l'âge de ces malades et des doses de streptomycine ou de d'hydrostreptomycine reçues antérieurement. Peut être même le P A S qui comporte un radical salicylé joue-t-il un rôle nocif sur l'oreille des malades en traitement ?

OBSERVATION	AGE	STREPT. RECUE	D H S RECUE	P A S RECU
n° 1	23 ans		41 g	
n° 2	23 ans		252 g	2100 g
n° 3	36 ans	98 g	16 g	1590 g
n° 4	24 ans	58 g		3800 g
n° 9	42 ans	71 g (Résistance)		2670 g
n° 12	27 ans	233 g		
n° 13	20 ans	216 g		3 kg buccal
n° 18	71 ans	122 g		
n° 28	41 ans	193 g		
n° 29	51 ans	Inconnues		

Nous notons donc deux malades de plus de 50 ans. Tous ces malades ont reçu par ailleurs des doses importantes de streptomycine ou de D H S ainsi que de P A S.

Enfin et surtout ces malades dont les audiogrammes n'ont pas été perturbés ont reçu pour la plupart des doses étalées dans le temps.

Cinq malades présentaient avant la mise au traitement à la kanamycine des audiogrammes perturbés qui ne se sont pas aggravés par la suite. Il s'agit des malades suivants.

L'observation n° 6 (27 ans) présentait avant la mise au traitement :

à droite : une surdité de transmission pure

à gauche : bonne audition

L'audiogramme de sortie n'a pas montré d'aggravation.

L'observation n° 7 (33 ans) présentait avant la mise au traitement :

à gauche : une chute de 20 Décébels sur la fréquence des 4000 cycles

un audiogramme pratiqué 4 mois après n'a pas montré d'aggravation.

Bien plus les 3 observations suivantes n° 24 - 25 - 26 sont des malades qui dans un premier temps avaient présenté de grosses chutes à l'audiogramme avec un traitement à la kanamycine à la dose d'un gramme par jour. Dans un second temps avec un traitement à la dose d'un gramme tous les deux jours les audiogrammes ne se sont pratiquement pas aggravés.

Entre les deux modes de traitement continu et discontinu les malades avaient même récupéré sur l'audiogramme.

Les observations n° 24 et 25 n'ont pas présenté d'aggravation à l'audiogramme.

L'observation n° 26 a présenté une légère aggravation sur les fréquences de 2048.

Donc la kanamycine qui avait été mal tolérée du point de vue auditif sous forme de traitement continu, a pu être supporté et donner de bons résultats sous forme de traitement discontinu.

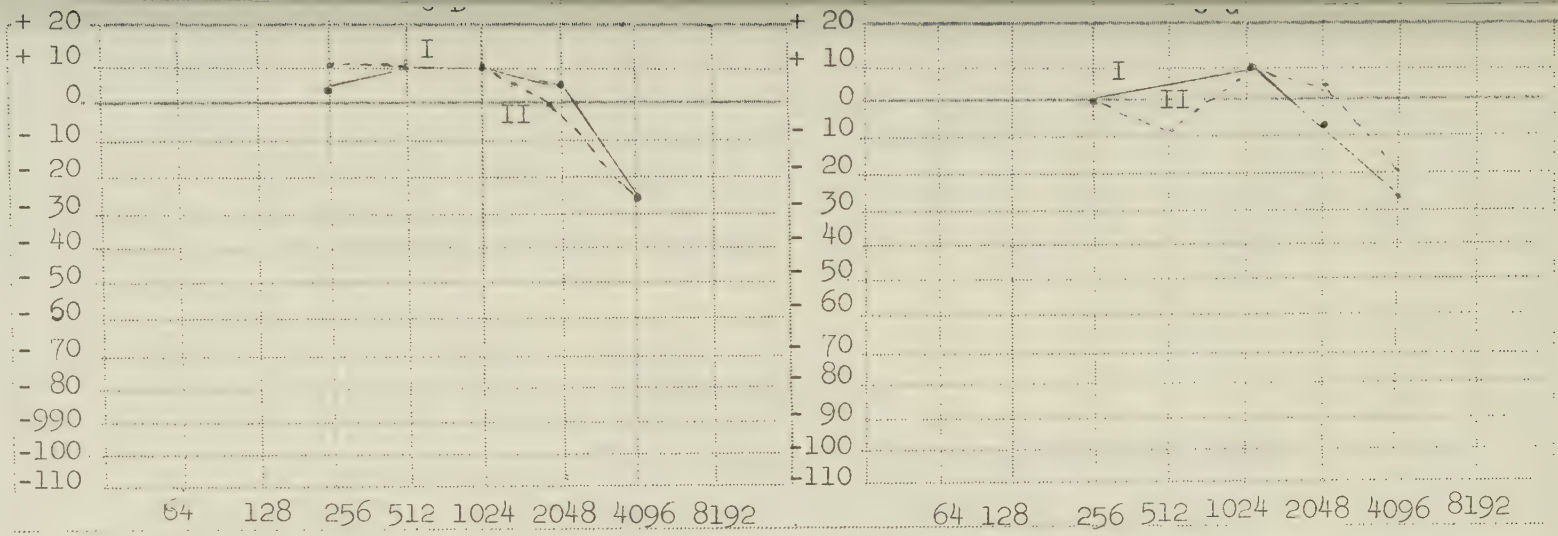
Dix de nos malades par contre ont eu des audiogrammes perturbés? Nous avons noté sur 1 tableau leurs principales caractéristiques : sexe, âge, S M Y reçue au préalable, ou D H S ou P A S, les signes d'alerte, les examens rénaux lésions à l'audiogramme antérieures à la mise au traitement à la kanamycine, doses totales reçues et le mode d'administration (dose journalière)
(voir tableau page 98)

Les observations 5-7-10-11-19 ont présenté des audiogrammes peu perturbés.

- audiogramme de l'observation n° 5 : chute sur les fréquences de 8000 la kanamycine est arrêtée.

- audiogramme de l'observation n° 7 : chute de 20 décebels sur la fréquence de 4000 au niveau de l'oreille gauche. A droite l'audition est normale, et celà 15 jours après la mise au traitement à la kanamycine (pas d'acouphènes).

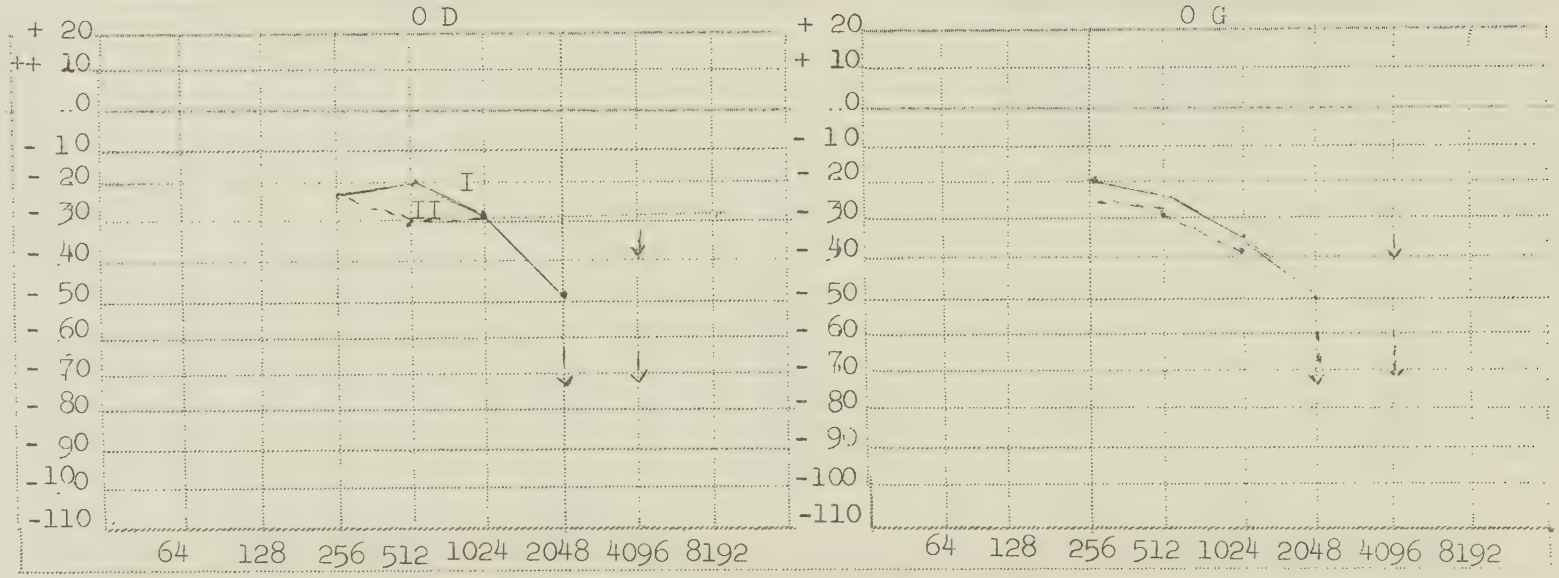
Un audiogramme pratiqué en Avril s'est avéré superposable à celui du mois de Janvier. Les lésions étaient peut-être dues au traitement streptomyanique antérieur.



OBSERVATION N° 25

I - Avant la mise en route du second traitement

II - Après 20 g de kanamycine



OBSERVATION N° 26

I - Avant la mise en route du second traitement

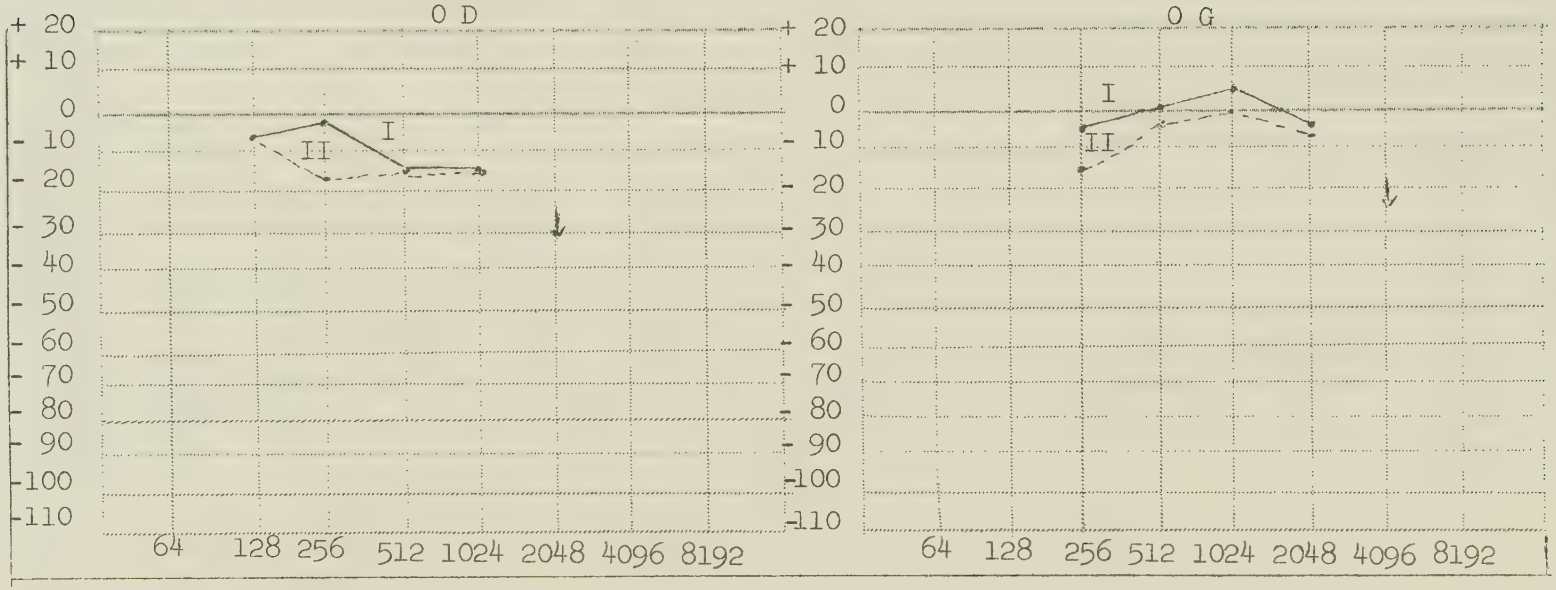
II - Après 55 g de kanamycine

OBSERVATION N° 24

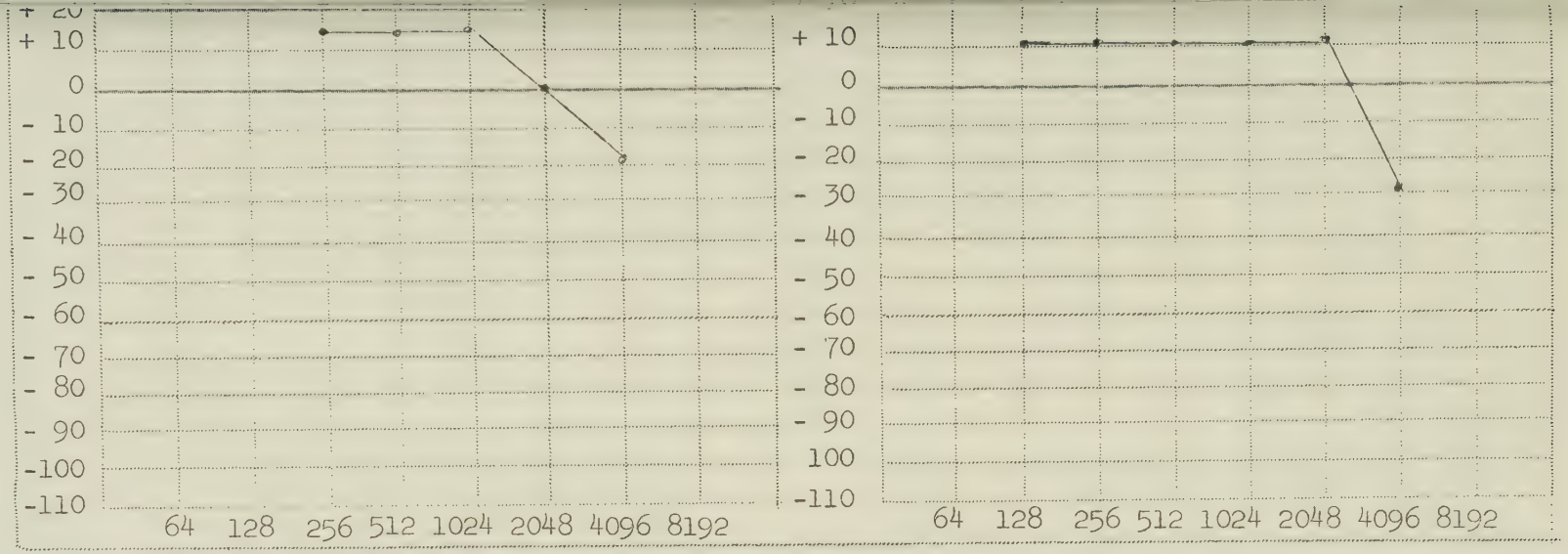
I - Avant la mise en route du second traitement

II - Après 41 grammes de kanamycine

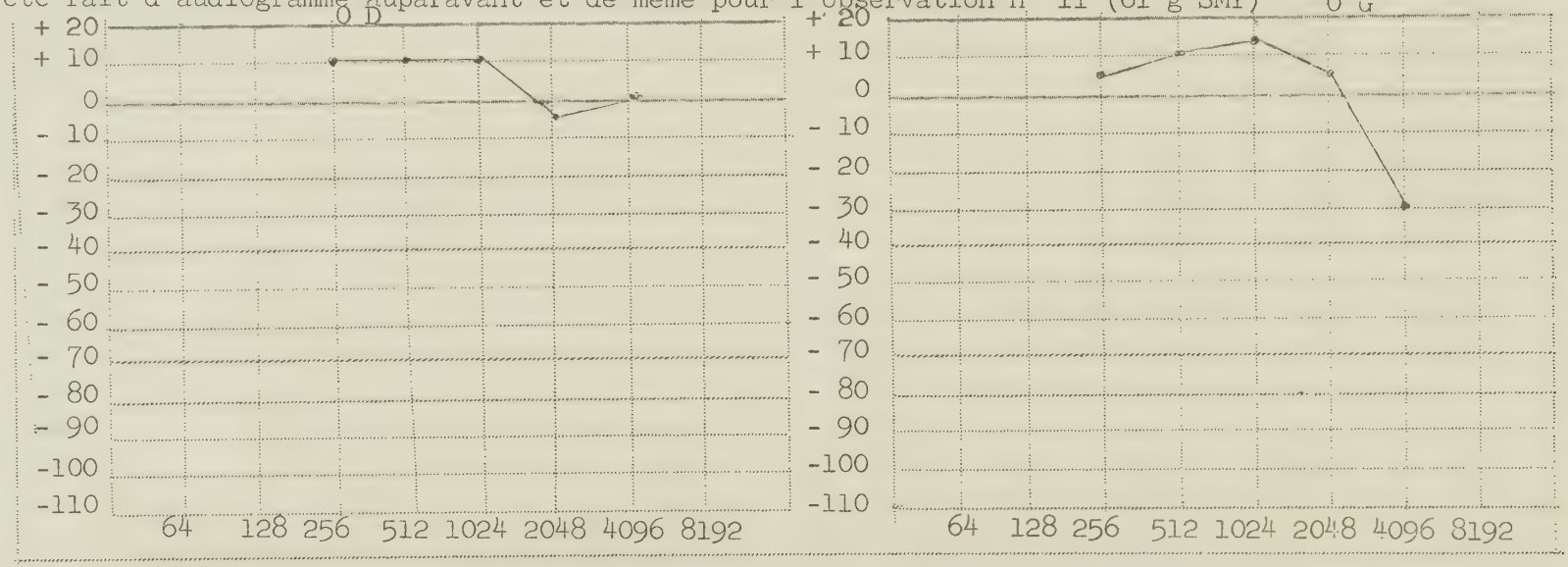
Donc hez ces malades audiogrammæs comparables ou peu aggravés



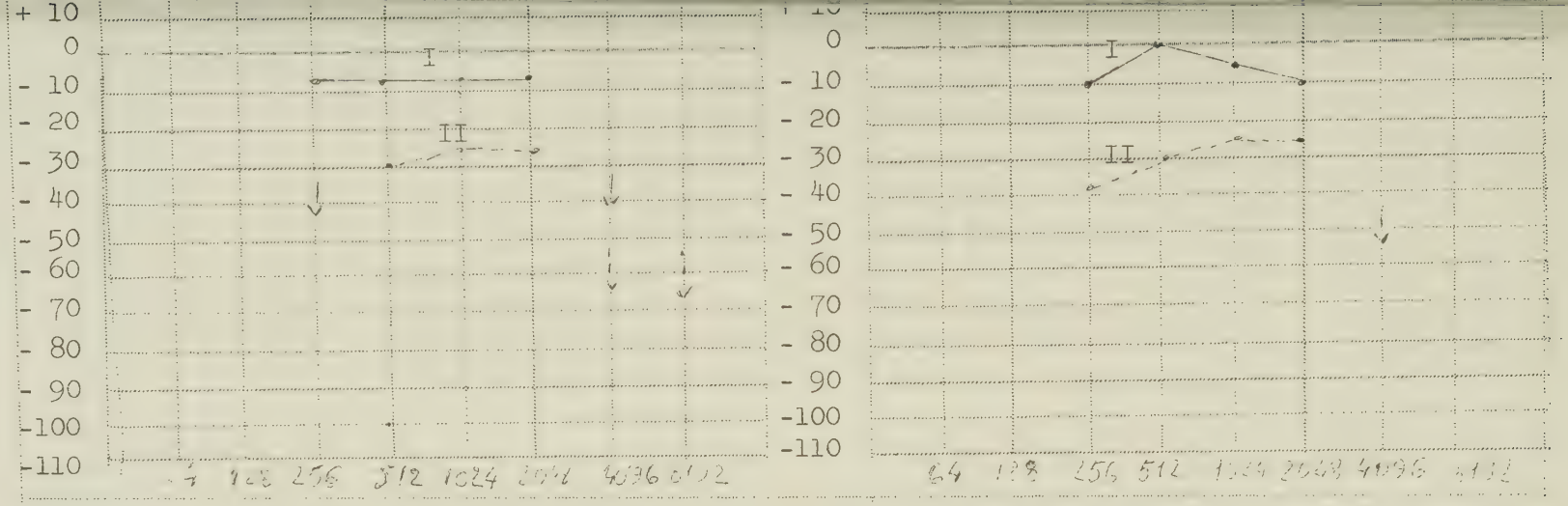
		Strept	P.A.S.	D.H.S	Signes d'alerte	Signes rénaux	Lésions ant.	Dose reçue	
Obs n° 5 F. 35 ans	0g50/jour			130 g	Sifflements auriculaires	0	Audio normal avant le traitement	52 g	1946
Obs n° 7 F. 30 ans	0g50/jour	?	?	?	Néant	0	Pas d'audio.	61 g	1948
Obs n° 10 H. 40 ans	1 g /jour	184 g	1 kg 300		aucun	0	Pas d'audio	51 g	1949
Obs n° 11 H. 29 ans	1 g /jour	61 g	40 g		Vertiges et hypoacousie	0	Pas d'audio	54 g	1960
Obs n° 19 F. 26 ans	1 g /jour	113 g	1000g p os 1455g IV		Néant	0	Audio normal	145 g	1952
Obs n° 20 F. 72 ans	1 g /jour	104 g	1616 flac	110 g	Vertiges et sifflements	0	Audio montrait des perturbations	13 g 20g1/2	1949
Obs n° 21 F. 77 ans	1 g /jour	159 g			Hypoacousie	0	Pas d'audio	20 g	1958
Obs n° 22 F. 46 ans	1 g /jour	319,5g	205 flac.	173g5	Vertiges	0	Audio normal	20 g	1957
Obs n° 23 F. 64 ans	1 g /jour	Viocin 114 g			Hypoacousie	0	Lésions sur l'audio avant le traitement	19 g	1957
Obs n° 31 F. 55 ans	1 g tous les 2 j.	118 g	233 flac.		Aucun	0	Pas d'audio	9 g 40 g	1939



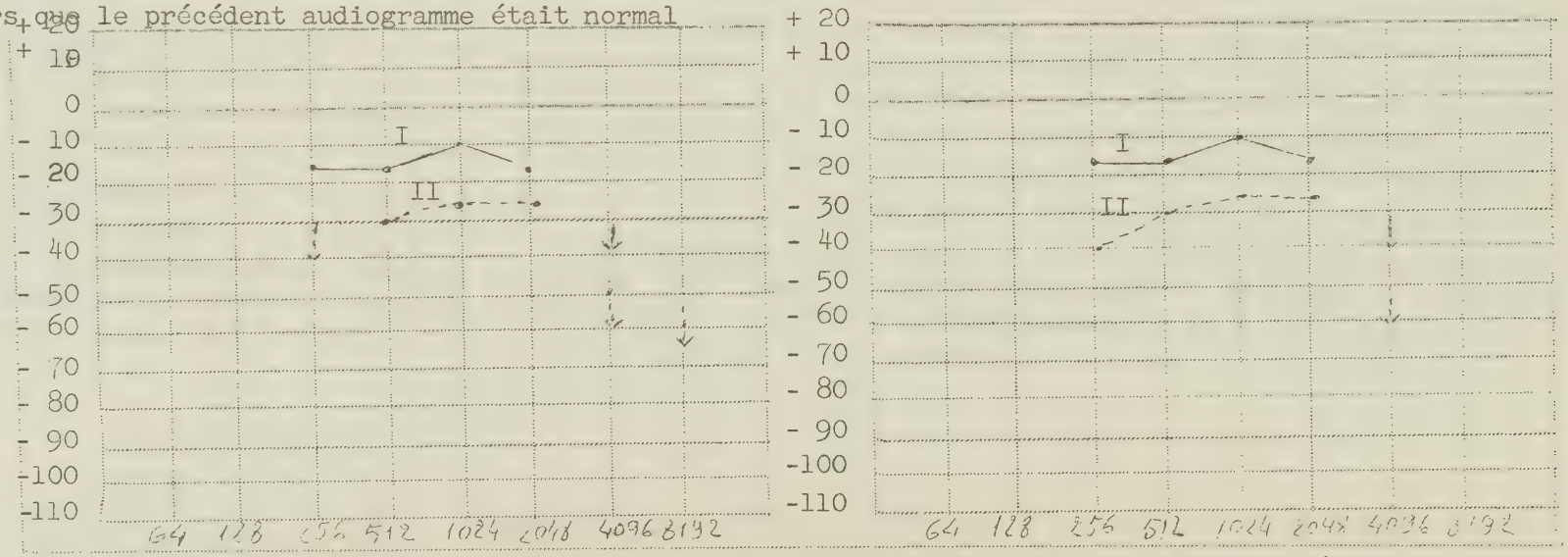
En ce qui concerne l'observation n° 10 (184 g SMY) on a noté sur l'audiogramme de sortie une chute bilatérale sur les 4000 Chute de 20 décibels à droite, de 30 à gauche. Malheureusement il n'avait pas été fait d'audiogramme auparavant et de même pour l'observation n° 11 (61 g SMY)



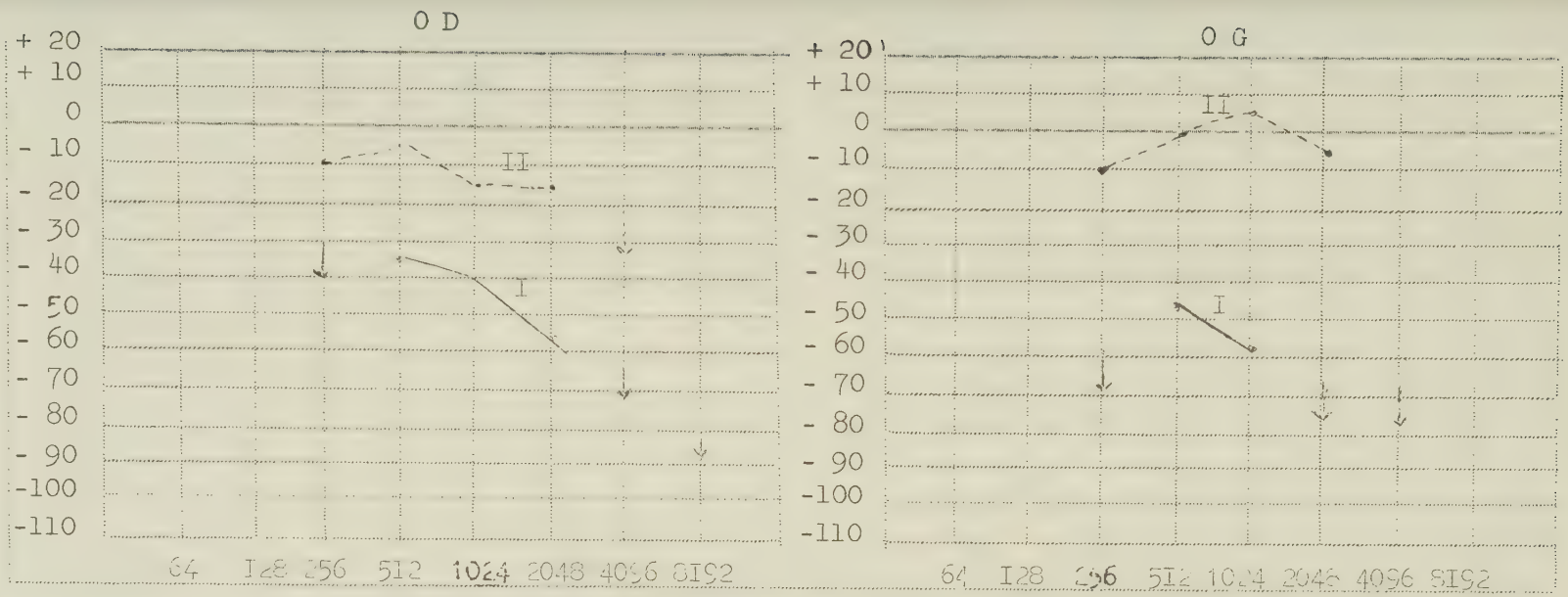
Obser. sur laquelle on a noté à gauche une chute de 30 Décibels sur les fréquences 4096 (il avait reçu 161 g de streptomycine)



L'obs. n° 19 a montré elle une chute bilatérale sur la fréquence de 4000, chute qui a déterminé l'arrêt du traitement à la kanamycine à 145g, l'audiogramme fait avant le traitement était normal. Pour les obs. n° 20-21-22-23 le traitement à la kanamycine a été interrompu du fait des lésions observées sur les audiogrammes. Nette aggravation par rapport aux audiogrammes précédents (20-21-23) apparition de lésions alors que le précédent audiogramme était normal



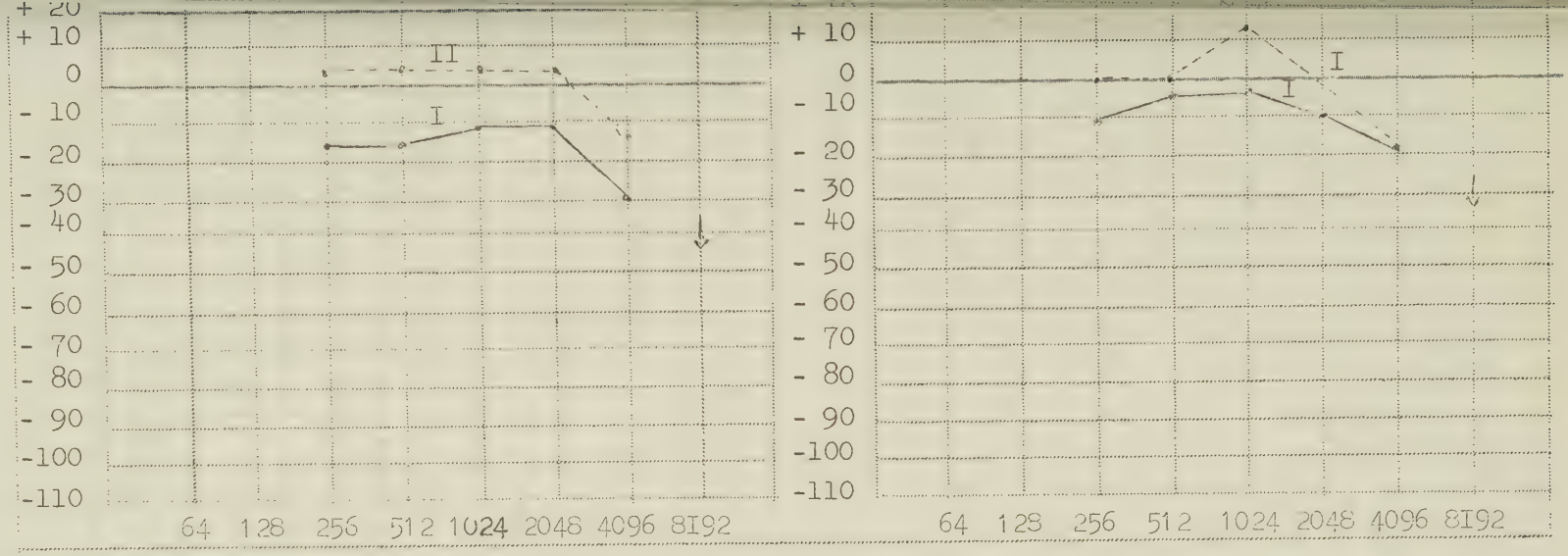
Obs. N°20 (104g SMY) I-avant le traitement II -Après 20g de kanamycine apparitions de lésions sur les basses et les hautes fréquences. Après arrêt du traitement on a assisté en quelques mois a une régression des lésions I après arrêt du traitement II après 20 g de kanamycine



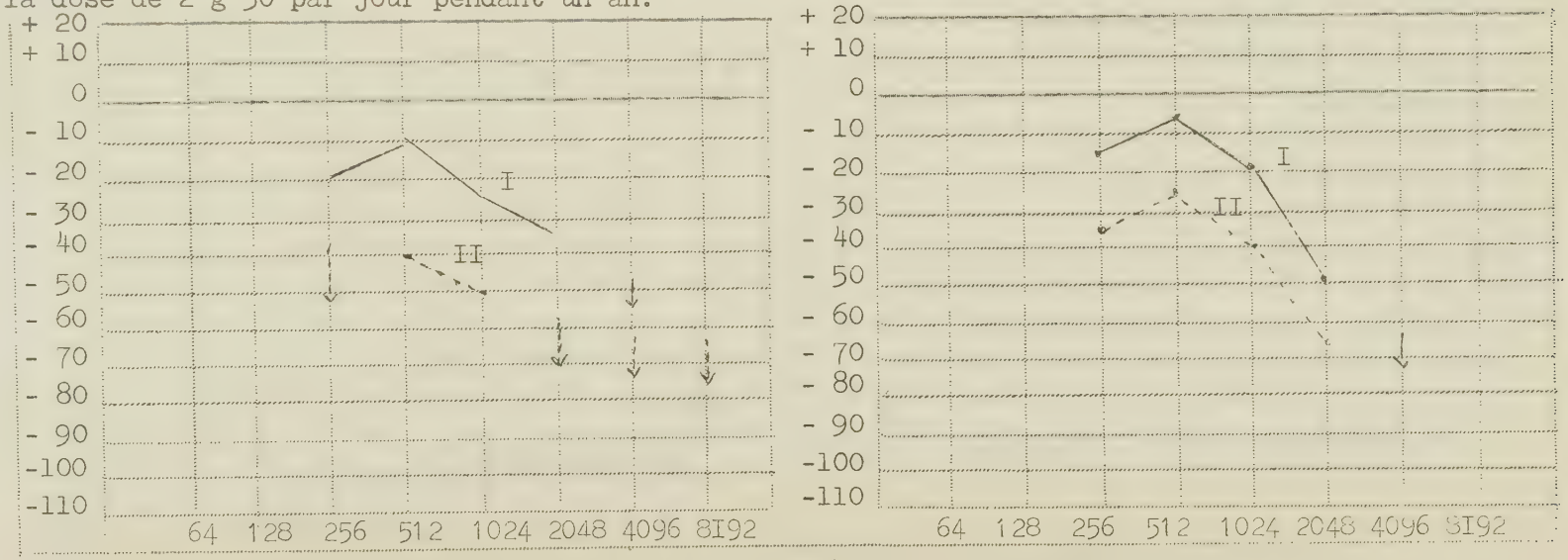
En ce qui concerne l'Obs. N° 21, le premier audiogramme a été fait au bout de 20 g de kanamycine, du fait des lésions considérables objectivées. Le traitement a été interrompu. Il est à considérer que cette malade avait reçu 159 g de Streptomycine. Mais étant donné qu'un mois après l'arrêt du traitement à la kanamycine les lésions sur l'audiogramme étaient considérablement améliorées on peut penser que ces chutes importantes sur les fréquences basses et hautes étaient dues à la kanamycine.

Observation n° 21 (SMY 150g) I - Après 20 g de kanamycine II - 1 mois après l'arrêt du traitement

En ce qui concerne l'obs. N° 22 l'audiogramme avant la kanamycine était pratiquement normal (il n'a pas été retrouvé) ici aussi le traitement à la kanamycine a été interrompu du fait des troubles accusés par la malade (vertiges) et des lésions observées à l'audiogramme. Un mois après l'arrêt du traitement, on a assisté à un retour de la courbe vers la normale.



Obs. n°22 (319 g de Strept.) I - Après 20 g de kanamycine II - 1 mois après l'arrêt du traitement
On a observé des lésions bilatérales importantes siégeant sur les sons aigus 4000 & 8000 semblant bien en relation avec le traitement à la kanamycine
L'obs. n° 23 présentait déjà des lésions en relation avec la streptomycine qui avait été administrée à la dose de 2 g 50 par jour pendant un an.

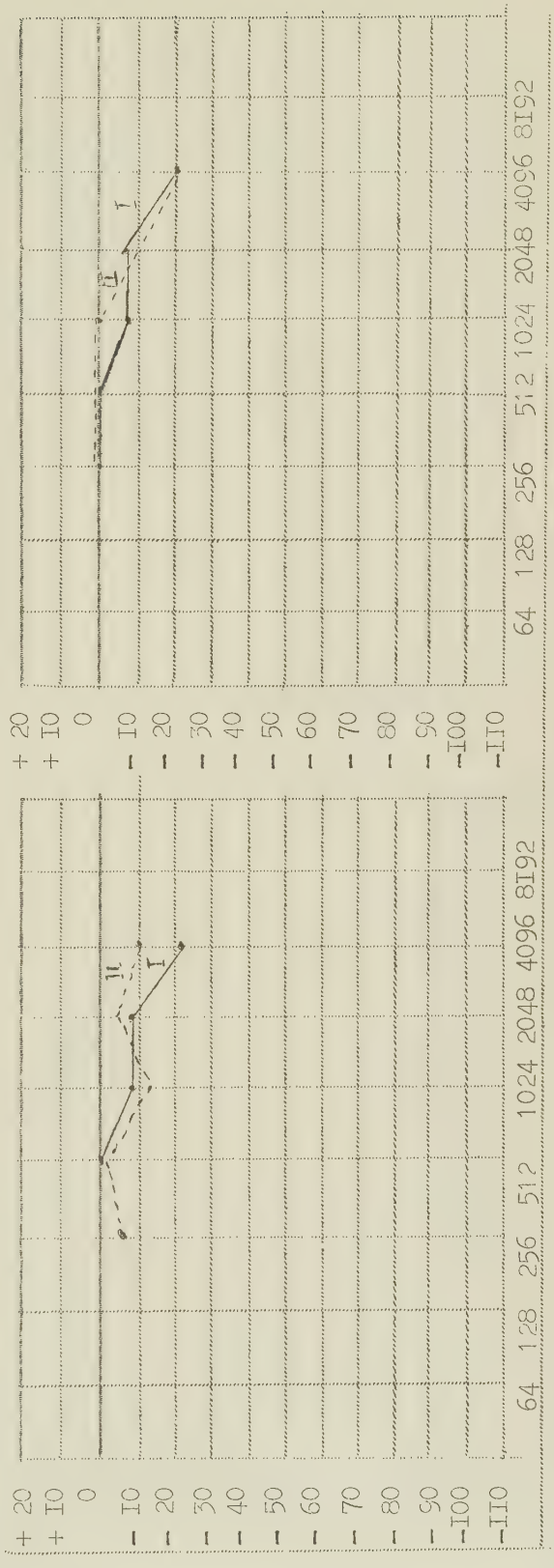


I - Avant traitement II - Après 19 g de kanamycine

Sous l'influence de la kanamycine on a observé : A droite, une oreille interne pratiquement détruite A gauche : Perte de 50 % en moyenne sur les fréquences de 250 à 2000 une perte totale sur le reste.

La malade n° 31 n'a pas eu d'audiogramme avant traitement le premier audiogramme a été fait à 9 g de kanamycine, le 2ème à 16 g, on a noté sur les 2 audiogrammes une chute bilatérale sur les 4000. Cette malade avait reçu 118 g de streptomycine. Il est difficile d'affirmer là que la lésion est due à la kanamycine et ce d'autant plus que la malade n'a pas eu de signes objectifs, et des doses supplémentaires de kanamycine n'ont pas aggravé l'audiogramme

En ce qui concerne la malade n° 27 au bout de 20 jours de traitement on a vu apparaitre une chute bilatérale sur les fréquences à 4000. Cette lésion ne s'est pas aggr·vée (des audiogrammes ont été fait en Janvier, Février, Mars et sur l'audiogramme du mois d'Avril, on a vu régressé cette chute (a 57 grammes de kanamycine). Donc ici pas d'aggravation avec des doses supplémentaires et même régression.



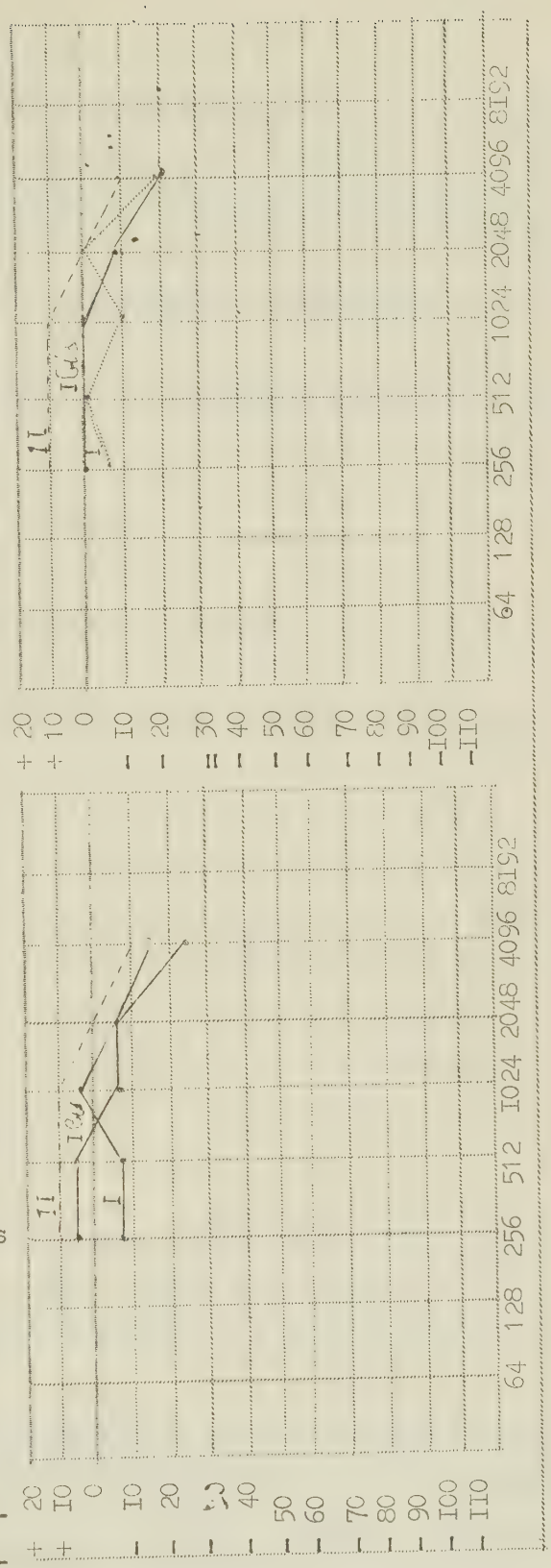
Obs. n° 31 (116 g de Strept.) I - à 9 g de kanamycine II - à 16 g de kanamycine

Remarquons que ces troubles audiométriques ont coïncidé 6 fois avec l'apparition des sifflements ou de bourdonnements ou même de vertiges Jamais par contre avec l'apparition des signes rénaux.

Si fois la kanamycine a été arrêtée du fait des lésions observées (obs n° 5-19-20-21-22-23) mais nous avons vu que dans un second temps avec un traitement discontinu le traitement à la kanamycine a pu être repris avec succès et sans aggravation des lésions (obs 21-22-23 qui sont devenues obs 24 25-26)

Donc il semble que dans les limites de notre étude la tolérance cochléo vestibulaire ait été assez satisfaisante et ce d'autant plus qu'en changeant le mode d'administration les résultats obtenus ont été satisfaisants.

Résultats satisfaisants d'autant plus que ces malades en majorité d'un certain âge, avaient eu leur appareil auditif lésé par des doses antérieures de streptomycine souvent importantes allant de 61 g à 319 g et que de plus ces malades avaient reçu des doses considérables de P A S. De cette étude nous concluerons donc 1/ que la tolérance rénale est très bonne dans l'ensemble 2/ que la tolérance cochléo vestibulaire est satisfaisante dans l'ensemble.



Observ. n& 27 (110 g) I - Au bout de 20 g de traitement à la kanamycine I bis - 1 mois plus tard
II - A 57 g de kanamycine

II - AVEC LES AEROSOLS

Aucun de nos malades n'a été traité par les aérosols seuls. Mais dans cinq cas, la kanamycine intra musculaire a été précédée par les aérosols puis associée aux aérosols, deux aérosols par jour de 250 mg de kanamycine avec une ampoule de Thiomucase.

Les résultats sont jugés sur les symptomes fonctionnels.

a) Sur l'expectoration

Dans les 5 cas on a enregistré une disparition totale de l'expectoration.

b) Sur la toux

Dans les 5 cas elle a été nettement améliorée

c) Sur la dyspnée

Aucun de nos malades ne présentait de dyspnée.

Tolérance

Ce sont les inconvénients habituels des aérosols : langue sèche en particulier.

III - COUVERTURE OPERATOIRE

Dans tous les cas la kanamycine a été utilisée à la dose d'un gramme par jour, sauf pour la malade n° 34 ou les deux derniers mois elle a été donnéé à la dose de 0,50 gramme par jour.

Dans 4 cas, une lobectomie a été pratiquée sous couverture de la kanamycine : les suites ont été simples

- Bonne réexpansion pulmonaire
- Pas de température.

Une pleurotomie a été pratiquée sous couvert de la kanamycine, ici aussi les suites ont été simples, on a même assisté à la négativation de la bacilloscopie qui était restée jusque là positive. Une thoracoplastie a eu de même des suites très simples.

En ce qui concerne l'observation n° 36, une culminectomie gauche a été pratiquée, dans les suites qui furent compliquées, on a noté l'apparition d'une poche postérieure et supérieure à niveau liquide suspendue sus hilaire : le liquide retiré par le drain est louche, la température est oscillante. Sous l'influence de la kanamycine qui est alors administrée, la température s'est

stabilisée, le liquide est devenu clair, une communication broncho pleurale ayant été décelée dans un second temps une thoracoplastie a été faite dont les suites furent simples.

Mais le meilleur résultat enregistré concerne l'observation n° 40 une pleuro pneumo parectomie a été pratiquée chez un tuberculeux diabétique, a qui on avait déjà fait une pleurectomie dont les suites avaient été compliquées : absence de cicatrisation, plaie purulente. Sous couverture de la kanamycine du fait de son large spectre antibactérien, en un mois la cicatrisation a été achevée sans écoulement. La V S est passée de 23 à 4, on a noté l'absence de température. Donc excellent résultat incontestablement due à la kanamycine, puisque seul antibiotique utilisée.

Tolérance

Aucun de ces malades n'a présenté des signes d'intolérance rénale, pas d'albumine, pas de cylindres granuleux.

Par contre une hypoacousie a été notée (observation n° 41), chez cette même malade l'examen labyrinthique a montré une altération légère à droite.

Conclusion : bonne tolérance pour des doses tournant autoure de 40 grammes.

-:-:-:-:-:-:-:-

RESULTATS EN VALEUR RELATIVE

Un des derniers apports de l'arsenal antituberculeux, la kanamycine, a été utilisée par nous chez trente trois malades comme traitement de fond.

L'indication majeure de la mise au traitement étant la résistance à la streptomycine ou son inefficacité.

1 - Sur le plan radiologique

Lorsque le traitement s'adressait à des lésions relativement récentes, c'est à dire évoluant depuis moins de 2 ans, nous avons obtenu :

Très bons résultats	40 %
Bons résultats	30 %
Résultats moyens	30 %
Résultats médiocres	0
Résultats nuls	0

Lorsque le traitement s'adressait à des lésions anciennes ou des poussées évolutives sur tuberculoses anciennes, nous avons obtenu :

Bons résultats	20 %
Résultats moyens	25 %
Résultats médiocres	10 %
Résultats nuls	45 %

Les résultats ont donc été plus satisfaisants chez les malades à lésions récentes que chez les malades à lésions anciennes, encore que chez ceux-ci les effets aient été néanmoins encourageants. Un pourcentage de 20 % de bons

résultats engage a utiliser la kanamycine de façon assez large chez tels malades mais il semble que dans ce cas, le traitement discontinu soit préférable au traitement continu (cf observations n° 24-25-26).

2 - Sur le plan bactériologique

Nous avons observé :

Négativations	33 %
les 2/3 des cas Résultats partiels	intéressent des tuberculoses anciennes 15 % (alternance des tubages + et - repositivation après une longue période de négativation)
Résultats nuls	48 %

Sur ce plan il semble que la kanamycine agisse paradoxalement de façon plus satisfaisante sur les tuberculoses anciennes.

3 - Sur le plan biologique

La vitesse de sédimentation

- a été améliorée dans 36 % des cas
- est restée stationnaire dans 46 % des cas
- a augmenté dans 8 % des cas

4 - Sur le plan clinique

Sur le plan clinique la kanamycine s'est pratiquement toujours montrée efficace, même quand aucun résultat biologique, bactériologique ou radiologique n'a été enregistré.

Du point de vue poids

45 % ont augmenté de poids
48 % sont restés stationnaires
7 % ont diminués de poids

Sur la toux et l'expectoration, les effets ont été excellents. Il semble que la kanamycine tant en aérosols qu'en injections, agisse d'une façon très utile dans le traitement local des surinfections bronchiques si fréquentes au cours des formes des tuberculoses anciennes. La raison parait résider dans le large spectre antibactérien de la kanamycine qui explique également les résultats obtenus par cet antibiotique dans les cas de couvertures opératoires.

5 - Sur le plan de la tolérance

a) Cochléo vestibulaire

Audiogrammes normaux	30 %
Audiogrammes déjà perturbés ne s'étant pas aggravés	15 %
Audiogrammes non faits	25 %
Audiogrammes perturbés	30 %

Dans ces 30 % d'audiogrammes perturbés :

9 % sont des malades ayant reçus 0,5 g par jour de kanamycine
13 % sont des malades ayant reçus 1 g par jour de kanamycine
3 % sont des malades ayant reçus 1 g tous les 2 j kanamycine

Par ailleurs 50 % des malades ont reçu en tout moins de 50 grammes de kanamycine cette dose étant considérée comme la dose "seuil"

Il semble donc que l'apparition des lésions soit davantage liée à la dose journalière, et à son étalement dans le temps, qu'à la dose totale reçue par le malade.

Les atteintes cochléaires par la kanamycine, signalées par tous les auteurs, nous ont paru fréquentes. Elles ne nous ont pas paru plus redoutables que pour d'autres antibiotiques anti-tuberculeux, Di hydro Streptomycine en particulier.

b) Atteinte rénale

Elle nous a paru pratiquement négligeable. Elle s'est limitée à un faible pourcentage (5 %) d'albuminuries simples, sans cylindrurie associée

-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

- Dans l'arsenal thérapeutique anti-tuberculeux, la kanamycine est considérée comme un antibiotique de relais. Sa tolérance est habituellement reconnue comme médiocre.

- De l'étude des 41 observations que nous présentons, nous pensons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1°) l'efficacité de ce médicament est certaine :

- radiologiquement, elle est évidente sur les formes jeunes et évolutives plus discutable sur les formes anciennes.

- Bactériologiquement, elle s'avère paradoxalement plus marquée sur les tuberculoses anciennes. Il est vrai que les heureux effets de la drogue dans ce domaine, sont malheureusement le plus souvent transitoires.

2°) La tolérance, moyennant quelques précautions d'administration et de posologie nous a paru, à l'usage, meilleure qu'on ne le croit généralement.

- les atteintes rénales se sont avérées exceptionnelles et bénignes.

- Les atteintes cochléaires se sont montrées relativement fréquentes : mais elles ne nous ont pas semblé ni beaucoup plus nombreuses, ni beaucoup plus graves qu'avec la D.H.S. en particulier. Elles nous paraissent influencées par certains facteurs, à savoir :

  - l'âge des malades ; les malades âgés de plus de 50 ans, étant les plus vulnérables.
  - l'état antérieur de la cochlée, souvent déjà fâcheusement influencé par des traitements antérieurs (par la D.H.S. ou même par le P.A.S)

- l'étalement des doses dans le temps, plus que la dose totale reçue au cours du traitement.

Les lésions rénales ont été, par certains auteurs, considérées comme un signe d'alerte. Leur rareté dans nos observations, comparées à la fréquence des lésions cochléaires, ne nous permet pas de leur attribuer cette signification.

Nous admettons qu'un traitement discontinu est un moyen valable de protection, et qu'il permet de continuer la médication jusqu'à une dose dépassant largement 50 g sans faire courir des risques inacceptables même chez des malades âgés, à appareil cochléaire antérieurement lésé.

VU, le Doyen
H. HERMANN

Le Président de la Thèse
Monsieur le Professeur GALY

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 5 Janvier 1962

Le Recteur Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

AMSLER & MALABOEUF J.
Rôle actuel des aérosols dans la thérapeutique des affections pulmonaires diverses. L'adjonction du "Facteur diffusion".
Semaine des Hôpitaux - 37ème année n° 19 - 08.03.61 - pp. 856-859.

ANDREW M.L. & WEISS J.P.
Solubility of antibiotic in twenty-four solvents.
Antibiotics and Chemotherapy 9 : Mai 1959, 9 : 277-279.

ANDRIEU G., MONNIER J. & BOURSE R.
Un nouvel antibiotique "la KANAMYCINE". Etude expérimentale In vitro.
Presse Méd. 67 : 718-719 - 4 nov. 1959 n° 18.

Antibiotic spectrum of Kanamycin (Quaterly Progress)
Report of the VA - AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis
April 1958 13 (1) : 16.

AOKI T., HAYASHI A. & ITO G.
On the mode of action of kanamycine. II. Effect of kanamycine on the oxydation of C_4 - dicarboxylic acids (maleate, fumarate and succinate) and diamine (putrescine) by avian tubercle bacilli).
J. Antibiot. (A) 13 (n° 4) : 260-4 (7/60).

AUBERTIN A., BESSIERE E., TESSIER R., MARTRE Ph., Mme PELLEGRIS G., AGENOS B., VERIN Ph. & COURTY.
Panophtalmie tuberculeuse chez un tuberculeux pulmonaire (les corticothérapies néfastes).
Journal de Médecine de Bordeaux n° 5 - Mai 1960.

AUDRIN J.
Sensibilité à la Kanamycine de 142 souches de bacilles tuberculeux.
Revue de Tuberculose et de pneumologie - Ext. du tome 24 - n° 2-3, 1960 (370-372).

AUDRIN J.
Etude de l'activité antituberculeuse de la Kanamycine sur 142 souches de bacilles tuberculeux.
Ann. Inst. Pasteur - 98 : 615-7 (4/60).

BACHRACH A.L., CLARK B.J., Mc CULLOCH M. & TOMICH E.G.
Comparative toxicity studies on ten antibiotics in current use.
J. Pharm. & Pharmacol. 11 : 737-41 (12/59).

BATISSE Ch.
Contribution à l'étude clinique d'un nouvel antibiotique : la Kanamycine.
Thèse 1959.

BATISSE, DESVEAUX & BIBETTE.
La Kanamycine en O.R.L.
Ext. "Gazette Med. de France" - n° 7-10/4/60

BAYER W.
Klinische Erfahrungen mit Kanamycin.
Dtsch. Med. Wschr. 85 : 155-8, 01/12/60.

BERGER S.H., BERGSTROM W.H. & WEHRLE P.F.
Renal clearance of Kanamycin in children
Antibiotic. Ann. 1958/59, pp. 684-6.

BERGER S.H. & WEHRLE P.F.
Kanamycin serum levels in infants and children.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 76 (art. 2) : 136-9 (9/30/58).

BERLOCO N., GIRALDI N., & LAVORATO F.
L'attivita battericida della Kanamicina.
Atti della Societa Lombarda di Scienze Medico-Biologiche 14 (2) : 204-8 (1959).

BERMAN L.B. & KATZ S.
Kanamycin nephrotoxicity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 149-56 (9/30/58).

BERNARD E., PALEY P.Y. & ARNAUD G.
Sur l'action toxique cochléo-vestibulaire de la D H S
Sociéty médical des Hôpitaux de Paris 31 Avr. 1950 n° 13-14.

BERNARD E. & ISRAEL L.
Traitement des tuberculeux pulmonaires avec bacilles résistants aux médicaments antituberculeux "majeurs".
La revue du Praticien , tome XI n° 3 - 21 Janvier 1961.

BERNOU A., COYER R., MARECEAUX L., TRICOIRE J. & JOUBAUD Ph.
Traitement de la tuberculose pulmonaire chronique.
Le Concours Médical, 11.03.61 - n° 10.

BERTOGALLI D. & CERICI E.
The use of Kanamycin in otorhinolaryngology.
Arch. Ital. Otol. 70 : 502 - 12 (5/6/60) (It.).

BERTOYE A. & COURTIEU A.L.
Antibiotherapy "Kanamycine"
La vie Médicale n° 13 - 41ème année - M.T., (1/60)

BLASI & CURCI G.
Sulla virulenza dei bacilli T.S.C. Kanamycino-resistenti.
Clinica tisiologica delle Universita di Napoli. Ref/ 1946.

BLASI A., CURCI G. & GUIDI V.
Activity of Kanamycin on experimental tuberculosis in Guinea-pig.
Arc. Tisiol. 14 : 286 - 301 (4-59).
Am. Rev. Resp. Dis. 81 : 474 (3/60)

BOGER W.P. & GAVIN J.J.
Kanamycin its cerebrospinal fluid diffusion, renal clearance, and comparison with streptomycin.
Antibiotics ann. 1958/59, pp. 677-83.

BOISSIER J.
Un nouvel antibiotique majeur : la Kanamycine.
Conf. du 24 Mars 1960.

BONSTEIN H. & FAVEZ G.
Résultats comparés de la Kanamycine et streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Schweitz Z. Tuberk., 17 (3) : 179-86 - (1960)

BOUCHE J., CHEVALLIER J. & TRONCHE R.
Ann. O.R.L., 77, 10-11, 1960, 843-848.

BOWEN J.F., JONES J.M., NASK E.S., RYLEY E.A., SIMPSON D.G. & Mac CLEMENT J.
Clinical experience with kanamycin in chronic pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (Art. 2) : 163-5, (9/30/60).

BROUET G.
Les nouvelles médications antituberculeuses.
Rev. du Praticien, 10-3- 1960, 267.

BROUET G.
Quelques problèmes actuels de phtisiologie.
Maroc Médical, Novembre 1960, n° 426, pp. 1118.

BROUET G.
Communication faite aux journées médico-chirurgicales de pneumo-phtisiologie.
PARIS, 30 Avril- 1er Mai 1959.

BROUET G.
Les causes des échecs dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune.
Médecine et collectivités, Janvier 1961, n° 61, pp. 11-18.

BROUET G., MARCHE J., CHEVALLIER J., LIOT F., LE MEUR G., & Mme BERGOGNE.
Etude expérimentale et clinique de la Kanamycine dans l'infection tuberculeuse.
Revue de tuberculose et de Pneumologie - Tome 23, n° 10 et 11, pp. 949-988.

BROWN J.R. et al.
A rapid test for bacterial sensitivity to antibiotics.
Amer. J. Clin. Path. 35 : 10-13 (1/61).

BUNN P.A.
Present concepts in infectious disease with emphasis on the role of antibiotics.
N.Y. J. Med. 60 : 2083 - 99 (7/1/60).

BUNN P.A.
The case for Kanamycin.
The Practitioner 20 : 23 (7/59).

BUNN P.A. & BALTCH A.
Clinical experiences with Kanamycin.
New Engl. J. Med. 259 : 659 - 62 (10/2/58).

BUNN P.A., BALTCH A. & KRAJNYAK O.
Clinical experiences with Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 109-21.

CASSANO et Al.
Kanamycin : study of its antibacterial activity.
Riforma med. 73 (14) : 384 - 7 (4/4/59).

CASSANO A., NUZZOLO, GIORDANO G. & RAVETTA M.
Attivita antibatterica della Kanamicina in associazone con altri antibiotici di uso comune.
La Clin. terapeutica - 16 bis, suppl. n° 2 (4- 6/59) - pp. 122-6.

CERCHIAI E., GIRALDI N. & GRASSI D.
Richerche sperimentali sulla Kanamicino resistanza del micobatterio tuberculare.
Atti della Societa Lombarda di Scienze Medico-Biologiche, 14 (2), 208-12 (1959).

CHRETIEN J. & ROUSSEL G.
Les médications anti-tuberculeuses.
La France Médicale n° 10 - Décembre 1960 - pp. 581-588.

CHRETIEN J. & ROUSSEL G.
Les méthodes actuelles de traitement de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte.
Vie Médicale, 42 Mars 1961, pp. 343- 361.

CLARK H.D., HINSHAW H.C., HUGUES F.A. Jr., JONES E.M., RALEIGH J.W., WIER J.A. & BARCLAY W.R.
Antimicrobial therapy of tuberculosis a statement of the committee on therapy.
Am. Rev. Tuberc. & Pulmonary Disease 78 : 656- 8 (10/58).

COHN I. Jr.
Kanamycin for bowel sterilization.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 212-23 (9/20/58).

CORRADO A.P. & RAMOS A.O.
Some pharmalogical aspects of a new antibiotic Kanamycin.
Rev. Bras. Biol. 20 (1) : 43 -50 (5/60).

COURY Ch. & THIBAULT Ph.
L'actualité pneumo-phtisiologique en 1959-1960.
La revue du Praticien - Tome XI, n° 3, 21 Janvier 1961.

CRON M.J., FARDIG D.B., JOHNSON D.L., WITEHEAD D.F., HOOPER I.R. & LEMIEUX R.U.
Kanamycin. IV. The structure of Kanamycin.
J. Am. Chem. Soc. 80 : 4115 (8/5/58).

CRON M.J., JOHNSON D.L., PALERMITTI F.M., PERRON Y., TAYLOR H.D., WITEHEAD D.F. & HOOPER I.R.
Kanamycin I. Characterization and acid hydrolysis studies.
J. Am. Chem. Soc. 80 : 752 - 3 (2/5/58).

CRON M.J., FARDIG D.B., JOHNSON D.L., SCHMITZ H., WITEHAED D.F., HOOPER I.R. & LEMIEUX R.U.
Kanamycin. II. The hexosamine units.
J. Am. Chem. Soc. 80 : 2342. (5/5/58).

CRON M.J., EVANS D.L., PALERMITTI F.M.; WITEHEAD D.F., HOOPER I.R., CHU P. & LEMIEUX R.U.
Kanamycin. V. The structure of kanosamine.
J. Am. Chem. Soc. 80 : 4741-2 (9/5/58).

CRON M.J., FARDIG D.B., JOHNSON D.L., PALERMITTI F.M., SCHMITZ H. & HOOPER I.R.
The chemistry of Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 27-30 (9/30/58).

CRONK G.A. & NAUMANN D.E.
The absorption and excretion of Kanamycin in human beings.
J. Lab. Clin. Med. 53 : 888-95 (6/59).

CRONK G.A. & NAUMANN D.E.
Clinical and laboratory studies with Kanamycin
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 308-18 (9/30/58).

CURCI G. & GUIDI V.
Ricerche sperimentali Sull'attivita antibatterica in vitro della Kanamicina.
Arch. Tisiol. 13, 533 (1958).

DADDI G., CORDA M., GRASSI G. & LEIDI F.
Prime osservazioni sopra l'attivita antibatterica della Kanamycina "in vitro" e sull sua azione nella tubercolosi umana.
Clinica Tisiologica dell'Universita Via Commenda 16 - Milano.

DADDI G., CORDA M., GRASSI C. & SACERDOTTI C.
L'associazone kanamicina etioniamide quale trattamento iniziale della tuberculosi polmonare.
Est. Giornale Italiano Tuberculosi e della nalattie del torace vol. XIII - 1959.

DAVIES F.
Clinical evaluation of the new antibiotic Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art; 2) : 129-35 (9/30/58).

DESPIERRES
Place actuelle de A B mineurs.
Journal de Médecine de Lyon.

DONOMAE I.
Treatment of tuberculosis with Kanamycin, a new Japanese antibiotic.
Rev. Espan. Tuberc. 28 : 517-32 (11/59).

DONOMAE I. & CHAIRMAN, Committee of Chemotherapy for tuberculosis
Clinical studies of Kanamycin treatment of pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 166-87 (9/30/58).

DONOMAE I., GOMI J., HORAI Z., KAIDA K., KAWAI N., KOMORI Y., KITAMOTO O., NAITO M., OKA S., SHIMAMURA K. & SUNAHARA M.
Clinical studies on the treatment of pulmonary tuberculosis with Kanamycin.
Japan J. Clin. Tuberc. 17 : 525 : 41 (8/58).
Thru : Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases 79-54 (2/59).

DUNNER E.
Highligths of the 17 th. veterans administratics armed forces conference on the chemotherapy of tuberculosis
Antibiotics Med. & Clin. Therapy 5 : 270-2 (4/58).

EISENBERG G.M., WEISS W. & FLIPPIN H.F.
In vitro activity against selected problem pathogens.
Am. J. Clin. Pathol. 31 : 267-72 (3/59).

ERICSON H.
Assay of antibiotics in small amounts of fluid.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12 : 423-32 (1960).

ERICSON H.
The paper disc method for determination of bacterial sensitivity to antibiotics. Studies on the accuracy of the technic.
Scand. J. Lab. Invest. 12 (4) : 408-414 (1960).

ERLANSON, JOHSON G., HOLST H.E. & LUNDGREN A.
Kanamycin- ett nytt antibioticum.
Svensk Lakartidn 56 (42) : 2854-64 (1959).

EVERBERG G.
Den Ototoksike af Kanamycin.
Ugesk. Laeger 121 : (16) : 617 -9 (4/16/1959).

FAVEZ G. & BONSTEIN H.
Résultats comparés de la Kanamycine et de la Streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Note préliminaire.
Med. & Hyg. n° 430 : 269 - no date.

FINEGOLD
La Kanamycine.
Archives of Internal Medicine, Chicago 104 : 1er Juillet 1959, pp.1-174

FINEGOLD S.
Kanamycine.
A.M.A. Archives of Internal Medicine, July 1959 - vol. 104, n° 1.

FINEGOLD S.M. & KANTOR E.A.
Long-term follow-up on toxicity and nephrotoxicity of Kanamycin.
Clin. Research 7 : 73-4 (1/59).

FINEGOLD S.M., WINFIELD M.E., ARONSOHN R.B., HEWITT W.L. & GUZE L.B.
Clinical experience with Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 319-47 (9/30/58).

FINEGOLD S.M., WINFIELD M.E., NISHIZAWA A., KANTOR E.A., KVINGE V.E. & HEWITT W.L.
Clinical evaluation of Kanamycin.
Antibiotics ann. 1958/59, pp. 606-22.

FINLAND M.
Summary of the monograph on the basic and clinical research of the new antibiotic Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (Art. 2) : 391- 408 (9/30/58).

FINLAND M.
Kanamycin.
Lancet 2 : 209-11 (7/26/58).

FITZPATRICK K.F.
Studies with Kanamycin against mycobacterium tuberculosis.
Cana. J. Microbiol. 5 : 305-9 (6/59).

FOURESTIER M.
Explication de la maladie tuberculeuse et sa prévention.
Bulletin de la Société des Médecins hygiénistes d'Algérie, n° 29
8ème année, Janvier 1961 - pp. 23-27.

FROST J.D., DALY J.F. & HAWKINS J.E. Jr.
The ototoxicity of Kanamycin in man.
Antibiotics ann. 1958/59 pp. 700-7.

FROST J.D., HAWKINS J.E. & DALY J.F.
Kanamycin - ototoxicity
The american review of respiratory diseases Juillet 1960 -Vol.82, n° 1

FROST D., HAWKINS J.E. & DALY J.
Kanamycin. 11. Ototoxicity.
The American review of respiratory diseases.
Juillet 1960 - Vol. 82 - n° 1.

GARRIDO LECCA G., TERRY J., MAGGIOLO L. & MORALES A.
Ototoxicity of Kanamycin.
J.A.M.A. 22/8/59 - 170 n° 17.

GOUREVITCH A., HUNT G.A. & LEIN J.
Antibacterial activity of Kanamycin.
Antibiotics & Chemotherapy 8 : 149-59 (3/58).

GOUREVITCH A., PUGLISI T.A., ROSSOMANO V.Z., TYNDA J. & LEIN J.
Microbiological properties of Kanamycin.
Soc. Am. Bacteriologists, Proc. pp. 993 M 119 (1958).

GOUREVITCH A., ROSSOMANO V.Z., PUGLISI T.A., TYNDA J. & LEIN J.
Microbiological studies with Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (Art. 2) : 31-41 (9/30/58).

GOUREVITCH A., TYNDA J., PUGLISI T.A. & LEIN J.
Studies on the mechanisme of action of Kanamycin.
Antibiotics Ann. 1958/ 59, pp. 784-9.

GRANATEK A.P., DUDA S. & BUCKWALTER F.H.
Pharmaceutical properties and stability of Kanamycin.
Antibiot. Chemother. 10 : 148-56 (3/60).

GREGG J.B. & HOSKINS J.H.
Cochlear and vestibular injury from Kanamycin.
S. Dakota J. Med. Pharm. 12 : 371- 6 (9/59).

GREEY P.H. & WIGHTMAN K.J.R.
Kanamycin : experience in selected cases.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) 224-7 (9/30/58).

GUILLEMAN P.
Les nouvelles médications anti-tuberculeuses.
Gazette des Hôpitaux. N° 33 - 30 Novembre 1960, pp. 283-1 289.

GUNELLA G. & MORI G.
Action of Kanamycin alone and associated with isoniazid in experimental tuberculosis induced by streptomycin resistant bacteria.
G. Clin. Med. 41 : 1262-75 (2/60).

HAAPANEN J., RIAZ G., WILLIAM F., RUSSEL J.R. & KASS I.
Retraitement de la tuberculose pulmonaire.
The American Review of respiratory deseases. Decembre 1960, vol. 82 n° 6.

HAGA T., ONO K., ASANO K., YOSHIMURA F., WATANABE S., TAZIMA K., YONEDA R., KOGA R. & KOZI R.
Kanamycin in the surgical treatment of pulmonary tuberculosis.
Jap. J. Thor. Surg. 13 : 278-89 (4/60).
Amer. Rev. Resp. Dis. 82 : 771 (11/60).

HAUCK S.
Bakteriologische üntersuchungen Ober Kanamycin.
Z. Hyg. Infektionskr. 146 : 433-9, 1960.
Alb 5 : 10909 (6/60).

HAWKINS J.E. Jr.
Antibiotics and the internal ear.
Transactions : Am. Acad. Opht. & Otol. (3/4/59)
N.Y. State J. Med. 60 : 1976 (6/15:60).

HAWKINS J.E.
Ototoxicity of Kanamycin.
Presented at the American Otological Society Hot Spings, Virginia, March 1959.
To be published in fall of 1959 in the annals of otology, Rhinology and laryngology, according to the author.

HAWKINS J.E. Jr. FROST J.D. & DALY J.F.
The ototoxicity of Kanamycin in tuberculous patients.
Conference on chemotherapy of tuberculosis 18 th. Transactions. pp.339, 342, (2/59).

HEWITT W.L. & FINEGOLD S.M.
Laboratory studies with Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (Art. 2) : 122-8 (9/30/58).

HIGH R.H.
Some observations on the treatment of tuberculosis in infants and children with kanamycin and izoniazide.
Seventh Annual Antibiotic symposium (11/4 - 6/59).

HOFMAN P., BIECHTELER W., MEYTHALER F., HOFER E., RITTER L. & BEDACHT R.
Kanamycin.
Munchen Med Wchnschr. 101 : 1444-50 (1959).

HORAI, ZENJI.
Clinical studies on the treatment of pulmonary tuberculosis with Kanamycin.
S. Ref.

ITO, KAZUHICO.
Kanamycin therapy of lung tuberculosis.
J. Antibiotics (Japan) (ser.B) 12 (2) : 107 (4/59).

JIMENEZ MEDINA Fr., PARILLA V.
La Kanamycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Les Echos de la Médecine (01/03/61) pp. 4.
Au VIème Congrès International des affections thoraciques.

KALISH J.
Kanamycin.
Drug & Cosmetic Ind. 83 ; 155 - 7 - 229 & 249-33 (8/58).

KANAI, KOOMI et al., NAKAJIME M. & YANAGISAWA K.
Bactericidal action of Kanamycin against tubercle bacilli in comparison with streptomycin, acriflavine, B- azaguanine and Na azide.
Jap. J. Bact. 13 (12) : 1101- 4 (1958).

KANAI, KOOMI, NAKAJIMA M. & YANAGISAWA K.
Streptomycin and izoniazide in experimental guinea pig tuberculosis infected with Kanamycin resitant tubercle bacilli.
Jap. J. Med. Sci. & Biol. 11 (162) : 83- 4 (4/58).

KANAI K., NAKAJIMA M. & YANAGISAWA K.
Streptomycin and isoniazide in experimental guinea pig tuberculosis infected with Kanamycin resistant tubercle bacilli.
Jap. Med. Sci. Biol. 1958 T.11, pp.83-84, compte-rendu du bulletin de L'Institut Pasteur -Juin 1960, tome 58, n° 6 (traitements expérimentaux et divers) - pp. 1901- 1953.

KANAI K., KATSUYAMA S., NAKAJIMA M. & YANAGISAWA K.
In vitro activities of Kanamycin against tubercle bacilli.
Japan J. Med. Sci & Biol. 10 : 367 -71 (10/57).

KANAI K., YANAGISAWA K.
Studies on Kanamycin. III. Effect of Kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pig.
Japan. J. Bacteriol. 13 : 1/6 (1/58).
Thru : Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases 78, 45 (8/58).

KANAI K., NAKAJIMA M. & YANAGISAWA K.
Studies on Kanamycin IV. The therapeutic effect of streptomycin and isoniazide inguinea pig infected with kanamycin resistant tubecle bacilli.
Japan. J. Bacteriol. 13 (6) : 496-7 (1958).
Thru: Bactériogical Abstracts 33 : 268-85 (5/7/59).

KANAI K. & YANAGISAWA K.
Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis.
Japan. J. Med. Sci. & Biol. 10 : 363-6 (10/57).

KRAAN J.K. & Van DIJK B.
De teepassing van 1314 th. en Kanamycin bij patiënten met longtuberculose.
Med. T. Geneesk. 104 (35) : 1658- 63 (8/27/60).

LAFF H.I.
Deafness caused by ototoxic drugs.
Rocky Mountain Med. J. 57 : 48-50 (6/60).

LAFON H. & CHARACHON R.
La barrière hemo-labyrinthique dans la pathogénie des accidents cochléo-vestibulaires dus à la streptomycine.
Soc. O.R.L., LYON Journal Fr. d'O.R.L. 1959.

LAGLER F., OSTERLOCH G. & MUCKTER H.
Etudes pharmacologiques de la Kanamycine.
1°- Antibiotica annual 1959/60, pp. 862/867.
2°- Médecine et Hygiène n° 463 - 10/5/60.

LAGLER F., OSTERLOCH G. & MUCKTER H.
Zur Pharmakologie & verträglichkett von Kanamycin.
Die Medizinische Welt- (23/7/60) n° 29/30, pp. 1518-23.

LAFON H. & RABATTU J.P.
Les atteintes médicamenteuses toxiques de l'appareil auditif.
Jour. de Med. de Lyon, 41, 977, 1960, 1457- 1474.

LECCA G.G., TERRY J., MAGGIOLO L. & MORALES A.
Ototoxicity of Kanamycin. Report of three cases.
J.A.M.A. 170 : 2064-8 (8/22/59).

LEDUC A.
Les antibiotiques et leurs indications respectives actuelles.
L'Union Médicale du Canada - Montréal - Tome 87, n° 11, Nov. 1958.

LOUSTAU-CHARTEZ & PETIT M.
Expérimentation clinique de la Kanamycine dans la tuberculose pulmonaire.
Ext. "Vie Médicale" Médecine et thérapeutique n° 3, 1960.

LUCCHESI M. & STORNIELLO G.
First results of the action of Kanamycine in the experimental tuberculosis in guinea pigs.
Ann. Ist. Forlanini 19 : 74-85 (1959).

MAEDA K., MURASE M., MAWATARI H. & UMEZAWA.
Degradation studies on Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) Ser. A) 11 (3) : 73-6 (3/58).

Mc DERMOTT W.
Antimicrobial therapy of pulmonary tuberculosis.
Bull. Who. 23 (4-5 : 427-61 (1960).

MAEDA T.
Studies on the resistance of tubercle bacilli to Kanamycin. IV. In vivo studies on the cross resistance to tubercle bacilli to Kanamycin, Fradiomycin and Viomycin. (Jap.)
Kekkaku 35 : 237-41 (4/60)
Am. Rev. Resp. Dis. 82 : 771 (11/60).

MAEDA K., MURASE M., MAWATARI H. & UMEZAWA.
Structure studies on Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 11 (4) : 163-5 (7/58).

MAEDA K., UEDA M., YAGISMITA K., KAWAJI S., KONDO S., MURASE M., TAKEUCHI T. OKAMI Y. & UMEZAWA H.
Studies on Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 10 (5) : 228-31 (9/57).

MAEDA T.
Studies on the resistance of tubercle bacilli to Kanamycin. I. In vitro experience on the Kanamycin resistance of tubercle bacilli isolated from tuberculosis patients who have never been treated with this drug.
Kekkaku 34 : 772-4 (11/59).

MARCHE J.
La Kanamycine.
Revue du Praticien, tome IX, n° 33, P. 3609- 21/1/59.

MAZAURIC F.X.
Oreille et Kanamycine
Etude clinique et éléments statistiques à propos de 59 observations.
Extrait de la Gazette Médicale de France n° 4 (25/02/61).

MILLER A.K., VALIANT M.E. & FROST B.M.
Laboratory studies on the antibacterial activity of Kanamycin.
Antibiotics and chemotherapy 9 : 475- 84 (8/59).

MIYABE J.
The susceptibility of tubercle bacilli to cycloserin and Kanamycin.
Kekkaku 1959, t. 34, pp. 589/590.
Compte rendu du bulletin de l'Inst. Pasteur- Juin 1960. T. 58, n° 5 (traitement de la tuberculose) pp. 1886/1900.

MOLINA C.
Les nouvelles médications anti-bacillaires.
Gazette des Hôpitaux, n° 3, 31 Janvier 1961, p. 135.
Compte-rendu de la Société de Pneumo-phtisiologie d'Algérie, 5/12/59.

MORERE P., AMORAS F., CHEKROUM C. & BONNEFOUS J.
Note sur un essai de traitement de la tuberculose pulmonaire par la Kanamycine.
La Presse Médicale, 68 n° 53 - p. 2056 (Société de pneumologie d'Alger).

MORIKUBO Y.
Bacteriological studies on Kanamycin I.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 11 : 171-80 (9-58).

MORIKUBO Y.
Bacteriological studies on Kanamycin. II
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 11 : 181- 6 (9/58).

MORIKUBO Y., TAKEUCHI T., YAMAZAKI S., HIKIJI T. & UMEZAWA H.
Cross resistance relation between Streptomycin and Kanamycin in E. Coli and mycobacterium 607.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 12 : 28-9 (1/59).

MORIKUBO Y., TAKEUCHI T., MORITA M., OSAWA T. & UMEZAWA H.
Development of resistance and cross resistance relation between Kanamycin and Streptomycin.
J. Antibiotics (Ser. A) 12 : 177-8 (7/59).

MORIKUBO, UTAKA.
Bacteriological studies on Kanamycin. III
J. Antibiotics (Ser. A) 12 : 90-7 (5/59).

MOUNIER- KUHN P.
Etude critique de la surdité due à la Streptomycine.
Journal de Médecine de Lyon, Nov. 1959, 911- 921.

NAITO M.
Recents studies of Kanamycin in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis in Japan.
Trans. 19th. Conf. Chemotherapy of tuberculosis, veterans administration Armed Forces (2/60).

NAUTON R.F. & WARD P.H.
Ototoxicity of Kanamycin sulfate in the presence of compromised renal function.
A.M.A. Arch. Otolaryngol. 69 : 398-9 (4/59).

NICKEL L. & HOFFMANN P.
Erfahrungen mit resistomycin (Kanamycin "Bayer") bei der behandlung der lungen tuberkulose.
Munch. Med. Wschr. 102 (13) : 649-53 (3/25/60)
Antibiotiques n° 4 60-3 (4/60).

NITTI V. & VIRGILIO R.
The action of Kanamycin on the growth curve of mycobacterium tuberculosis.
Note I. Activity of Kanamycin alone.
G. Clin. Med. 41 : 249-61 (2/60).

NITTI V. & VIRGILIO R.
The activity of Kanamycin on the growth curve of mycobacterium tuberculosis. Note 2. Action of Kanamycin associated with other antibacterial agents.
G. Clin. Med. 41 : 326-44 (3/60).

OGAWA H. & ITO T.
Chemistry of Kanamycin. I. Degradation products of Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 10 (6) 267 (11/57).

OGAWA H., ITO T., INOUE S. & KONDO S.
Chemistry of Kanamycin. II. The degradation compound "B" of Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 11 (3) : 70-1 (3-58).

OGAWA H., ITO T., KONDO S. & INOUE.
The structure of an antibiotic : Kanamycine.
Bull. Agricultural chem. Soc. Jap. 23 (4) : 289-310 (7/59).
C.C. 2 : 80 (9/8/59).

OGAWA T., SAWAI T., & SHIMADA H.
Studies on Kanamycin sensitivity of tubercle bacilli : I. Fundamental experiments on the direct method using strains isolated from Kanamycinuntreated patients and stock culture strains.
Kekkaku 33 : 749-54 (11/58)
Am. Rev. Resp. Dis. 80 : 149 (7/59) part I.

OGAWA T., SAWAI T. & SHIMADA H.
Study of the Kanamycin sensitivity of tubercle bacilli : II. Dermination of Kanamycin sensitivity by the indirect method and comparison of the results obtained in the direct and indirect methods.
(In Japanese).
Kekkaku 33 : 807-10 (12/58).
Am. Rev. Resp. Dis. 80 : 307 (8/59).

OGAWA T. et al.
Studies on the examination of resistant tubercle bacilli to Kanamycin. 3. Effect of potassium diphosphate and sodium glutamate on the resistance to Kanamycin. (Jap.).
Kekkaku (Tokyo) 34 (4) : 223-7 (Eng. Abstr., p. 261) (4/59).

OGAWA T. et al.
A study on the examination of resistant tubercle bacilli to Kanamycin. 4 th. report: experiment with the modified III Kirchner agar media and Kirchmer agar media containing whole blood in place of serum.
Kekkaku 34 : 797-800 (11/59). (Jap).

OKAMI Y., TAZAKI T., KATUMATA S., HONDA K., SUZIKI M. & UMEZAWA H.
Studies on strep. Kanamyceticus, producer of Kanamycin.
J. Antibiotics Ser. A 12 (5) : 252-6 (9/59).

ORGANICK A.B.
Kanamycin-tetracycline in chronic pulmonary tuberculosis with comments on the auditory toxicity of Kanamycin.
Am.Tev. Resp. Dis. 81 : 256-8 (2/60).

ORLANDO A.S.
Kanamycin, new antibiotic. (Synopsis of clinical experiences).
Dia Med. 31 : 2630-4 (12/59) Sp.

PATNODE R.A. & HUGINX P.C.
Effect of Kanamycin on mycobacterium tuberculosis in vitro.
Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Dis. 78 : 138-9 (7/58).

PESTEL M.
Médications antibiotiques nouvelles (K)
Revue du praticien, tome X, n° 33, 21/12/60, pp. 6353-6359.

PETIT M., E.A.H.P.
Essai clinique d'un nouvel antibiotique : La Kanamycine dans le traitement du tuberculeux pulmonaire chronique du diabétique.
Thèse (1960).

POUGEARD & DULIMBERT G.
Evolution de la sensibilité aux antibiotiques antituberculeux des souches de Mycobactérium tuberculosis de 1958 à 1959.
Thèse Lyon 1960.

POULET J.
Les antibiotiques de "relais" dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Les Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, n° 11 Octobre 1960, pp. 773-776.

POWELL D.B.
Drugs and ototoxicity.
Texas J. Med. 56 : 181- 5 (3/60).

PREZIOSI P.
Therapeutic possibilities of Kanamycin.
Riforma Med. 73 : 1229-32, 24 (10/59).

RALEIGH J.W.
Higlights of the 18th veterans administration-Armed Forces, conference on the chemotherapy of tuberculosis.
Antibiotics and chemotherapy 9 : 238-43 (9/59).

RAYBAUD A.
Essais de traitement de quelques maladies infectieuses par un antibiotique nouveau : la Kanamycine.
Extr. de la Provence Médicale n° 7, Juillet-Aout - Septembre 1959.

ROSSI G.
Present aspects and future prospects of the problem of the ototoxicity of antibiotics.
Minerva Med. 51 : 2201-4 (6/16/60).

ROUTIER, LENGRAND J., MARTIN H., LE CAMET J. & AUDRIN J.
Premiers essais de traitement par la Kanamycine de tuberculoses pulmonaires invétérées.
Revue de Tub. et de Pneumologie - Ext. du tome 24, n° 2/3, 1960 (pp. 363/370).

ROTHSTEIN E.
The 18th veterans administration-Armed Forces Conference on the chemotherapy of tuberculosis.
New Engl. J. Med. 260 : 1319-21 (6/25/59).

ROTHSTEIN E.
The seventeenth veterans administration-Armed Forces conference on the chemotherapy of tuberculosis.
New Engl. J. Med. 258 : 1199/1204 (6/12/58).

RYOCHI F.
Symposium de la Kanamycine.
Journal de la Société Médicale du Japon, vol. 39, n° 11, 1er Juin 1959 pp. 740-42.

SAINT MARTIN R.
Contribution à l'étude d'un nouvel antibiotique : la Kanamycine.
Toulouse 1959, thèse.
Antibiotiques n° 10, pp. 169-72 (11/59).

SAKURAI H., SHIMOMURA Y., INOUE I., GOTO H., ITO F., & OCHI N.
The combined effect of Kanamycin and other antituberculous drugs on experimental tuberculosis of mice and guinea pig. (in Japanese).
Kekkaku 33 : 820-4 (12/58).
Am. Rev. Pulm. Dis. 80-307 (8/59).

SATO NAOYUKI, TOYOHO MURAHASHI & KIN YANAGISAWA.
Anti-mycobacterial activity of Kanamycin derivatives in vitro and in vivo.
The J. Antibiotics Ser. A. Mai 1960, Vol. XIII, n° 3, 177-179.

SCHWARTZ W.S.
Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis.
Conference on the chemotherapy of tuberculosis 18 th. Transactions, pp. 343-51 (2/59).

SHAMBAUGH G.E. Jr., DERLACKI E.L., HARRISON W.H., HOUSE W., HILYARD V., SCHUKNECHT H. & SHEA J.J.
Dihydrostreoptomycin deafness.
J.A.M.A. 170 : 1657-60 (8/1/59).

SHAPIRO M. & HYDE L.
Kanamycin in pulmonary tuberculosis.
Antibiotics Ann. 1958/59, pp. 708-10.

De SIMONI G. & CATTENEO C.
Les tests biologiques dans le traitement de la tuberculose par la Kanamycine seule.
Les Echos de la Médecine (01.03.61) p. 4 au VIème Congrès International des affections thoraciques.

SIMPSON D., NASH E.S. & CLEMENT J.
Kanamycin : treatment of pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. of Resp. Dis., Juillet 1960, vol. 82 n° 1 (11/22).

SIMPSON D.G., NASCH E.S., RILEY E.A., JONES J.M. & Mc CLEMENT J.H.
Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis.
Conference on the chemotherapy of tuberculosis 18 th. Transactions, pp. 335-8 (2/59).

STEENKEN W. Jr., MONTALBINE V. & THURSTON J.R.
The antituberculous activity of Kanamycin in vitro and in the experimental animal - guinea-pig.
Am. Rev. Tuberc. Pulmo. Desease 79- 66-71 (1/59).

TAKEUCHI T., HIKIJI T., NITTA K. K., YAMAZAKI S., ABE S., TAKAYAMA H. & UMEZAWA H.
Biological studies on Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 10 (3) : 107-14 (5/57).

TAKEUCHI T., NOMURA T., WAKAZAWA T., HIKIJI T., YAMAZAKI S., NITTA K., CHIMIZU Y., TAKAYAMA H. & UMEZAWA H.
Studies on chronic toxicity of Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) Ser. A 11 : 207-11 (9/58).

TISCH D.E., HUFTALEN J.V. & DISKINSON H.L.
Pharmacological studies with Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (Art. 2) 44-65 (9/30/58).

TODOROFF T.
La Kanamicina in associazione alla pas-perfusion nella terapia della tuberculosi polmonare.
Instituto Climatico Sanatoriale della Croce - Rossa Italiana Cuasso al Monte (Varèse).

TORII F., YAMAMOTO H., HAYASHI M. NODA Y. & TSUKAMURA M.
Studies on the Kanamycin resistance of mycobacterium tuberculosis. II
J. Antibiotics (Ser. A) 12 : 103-4 (5/59).

TRUSS F., BERGEROFF H.D. & NABERT G.
Die bedeotung der nierenfunktion für die entstchung toxischer Kanamycinschäden.
Med. Welt Nr. 51 : 2721- 5 (12/17/60).

TSUKAMURA M.
Drug-resistance test for Kanamycin and cross resistance problems in mycobacterium tuberculosis with special reference to Kanamycin, Streptomycin, and Viomycin.
J. Antibiotics (Ser. A) 12 : 189-91 (7/59).

TSUKAMURA M.
Persistance of Kanamycin-resistant tubercle bacilli in tuberculous patients.
J. Antibiot. (A) 13 (5) : 356-7 (9/60).

TSUKAMURA M.
Further Genetic studies on the Kanamycin resistance of mycobacterium. avium.
Obuso Nat'l. Sanatorium aichi-pref., Japan.
Jap. J. Genetica 35 (1) : 1-7 (1/60).
C.C. 3 : 83 (4/26/60).

TSUKAMURA M.
The quintuple combined chemotherapy with streptomycin, Isoniazid, PAS, Cycloserine and Kanamycin in chronic treatment failure pulmonary tuberculosis.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 13 (3) 186-9 (5/60).

TSUKAMURA M., AMBO T. & KATSUNUMA R.
Clinical studies on the emergence of Kanamycin-resistant tubercle bacilli.
Kekkaku 34 : 625-45 (9/59).
Am. Rev. Resp. Dis. 81 : 635 (A/60).

TSUKAMURA M., NODA Y., HAYASHI M. & TORII F.
Studies on the Kanamycin resistance in M. Tuberculosis. ReportI.
General feature of Kanamycin-resistance system.
J. Antibiotics (Ser. A) 13 : 70-4 (1/60).

TSUKAMURA M., NODA Y., YAMAMOTO M., HAYASHI M. & TORII F.
Studies on the Kanamycin resistance in M. Tuberculosis. Report III.
Mutation frequency to Kanamycin resistance in varioux drug-resistant trains.
J. Antibiotics (Ser. A) 12 : 314-8 (11/59).

TSUKAMURA M., NODA Y., YAMAMOTO M., HAYASHI M., TORII F. & KATSUNUMA R.
Genetic studies on the Kanamycin-resistance-system of mycobacterium tuberculosis ver. Hominis.
Jap. J. Genetics 4 (7) : 205 - 12 (7/59).

TSUKAMURA M. & TSUKAMURA S.
Precipitation of nucleic acids by Kanamycin and Viomycin.
J. Biochem. (Japan) 46 : 1193-200 (1959).

TSUKAMURA M. & YAMAMOTO M.
Genetic studies on the Kanamycin in resistance system of mycobacterium avium.
Jap. J. Microbiol. 3 (3) : 247-55 (7-59).

TSUKAMURA M., YAMAMOTO M. & TORII F.
Studies on the Kanamycin resistance in M. Tuberculosis. Report IV.
The combined effect of various antituberculous drugs with Kanamycin in delaying the emrgence of Kanamycin resistance.
J. Antibiot. (Ser. A) 12 : 319-23 (11/59).

UMEZAWA H.
Kanamycin : its discovery.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (Art. 2) 20-6 (9/30/58).

UMEZAWA M., TAKEUCHI T., YAMAZAKI S., NITTA K., OSAWA T. & UMEZAWA S.
Biological studies on Kanamycin di-n- and tetra -n-methanesulfonates and fradimycin (neomycin) -n- methanesulfonate.
J. Antibiotics (Ser. A) 12 : 117-25 (7/59).

UMEZAWA H., UEDA M., MAEDA K., YAGISHITA K., KONDO S., OKAMI Y., UTAHARA R. OSATO Y., NITTA K. & TAKEUCHI T.
Production and isolation of a new antibiotic Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 10 (5) : 181-8 (9/57).

UMEZAWA S., ITO Y., FUKATSU S. & UMEZAWA H.
Lower toxic derivatives of antibiotics. I. n-methanesulfonate derivatives of Kanamycin and Neomycin.
J. Antibiotics (Ser. A) 12 : 114-5 (5/59).

UMEZAWA S., ITO Y. & FUKATSU S.
Studies on Kanamycin . II. Structual evidence for mono-O-methyl-doesystreptamine.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 11 (4) 162 (7/58).

UMEZAWA S., ITO Y. & FUKATSU S.
The partial structure of Kanamycin.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 11 (5) : 120-1 (5/58).

UMEZAWA S. & ITO Y.
Isolation of 6-amino-6 deosy- 2, 3, 4, tri-O-methyl- D (glucose from the hydrolyzate of exhaustively methylated n-A-cethylkanamycin.
J. Antibiot. (A) 13 (5) : 358-9 (9/60).

VERNIER V.G. & ALLEVA F.R.
Biossay of Kanamycin in toxicity.
Fed. Proc. 19 (1) Pt. 1 : 266-30 (3/60).

VIALLIER & CAYRE R.M.
Action de la Kanamycine in vitro sur les mycobacteries.
Société de Biologie de Lyon, tome CLIV. n° 2, 30/6/60.

VIDEBAEK A.
Kanamycin (Ban).
Nord Med. 63 : 659-61 (5/26/60). (Dan).

WEISS W., EISENBERG G.M. & FLIPPIN H.F.
Kanamycin in pulmonary tuberculosis.
Antibiotics Ann. 1958/59, pp. 711-2.

WEISS W.K., EISENBURG G.M. & FLIPPIN H.F.
Kanamycin and Sulfisoxazole in the treatment of pulmonary tuberculosis.
Antibiot. Med. 6: 731-3 (12/59).

WELCH H., WRIGHT W.W., WEINSTEIN H.I. & STAFFA W.
In vitro and pharmacological studies with Kanamycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 66-80 (9/30/58).

WHITE A. & KNIGHT V.
Kanamycin : pharmacological, microbiological and clinical observations.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art. 2) : 277-8 (9/30/58).

WINFIELD M., CRISP G.O., MAXWELL M.H. & KLEEMAN C.R.
Nephrotoxic effects of Kanamycin a preliminary report.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art.2) 140-8 (9/30/58).

WRIGHT K.
Kanamycin found effective therapy of tuberculosis
Medical News 4 : 1 et 6 (6/9/58).

WRIGHT K.
Anti-Tb drug reported similar to streptomycin.
Sci. News Latter 73 : 344 (5/31/58).

WRIGHT K.W. RENZETTI A.D., LUNN J. & BUNN P.A.
Observations on the administration of Kanamycin to patients with tuberculosis
Am. Rev. Tuberc. Pulmonary diseases 79 : 72-7 (1/59).

YAMAZAKI S.
Bacteriological and pharmalogical studies on methanesulfonate of Kanamycin and fradiomycin (Néomycin).
J. Antibiot. (Ser.A) 13 (1) : 6-18 (1-60).

YANAGISAWA K. & KANAI K.
Studies on Kanamycin. IV. Effect of Kanamycin on experimental tuberculosis of guinea pigs infected with the strains resistants to various drugs.
Japan J. Bacteriol. 13 (2) : 95-100 (1958).

YANAGISAWA K., KANAI S., KATSUYAMA S., NAKAJIMA M., MAEDA T. & MARUYAMA Y.
Therapeutic effect of Kanamycin upon advanced experimental tuberculosis of guinea pigs.
Jap. J. Med. Sci. et Biol. 11 (1-2) 85-6 (4/58).

YANAGISAWA K. & SATO N.
Studies on Kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli.
I. Effect on virulent tubercle bacilli in vitro and in mice.
J. Antibiotics (Japan) (Ser. A) 10 (6) 255-5 (11-57)

YANAGISAWA K., KANAI K., SATO N., HASHIMOTO T. & TAKAHASHI H.
Effects of Kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pig.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 76 (art.2) 88-102 (9/30/58).

YANAGISAWA K. et al.
Studies on Kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli II. a preliminary guinea pig experiment.
J. Antibiotics (Japan Ser.A) 10-6 : 236-41 (11/57).

YOW E.M. & HANNA Ab:W - Nassar (Houston)
Réévaluation de la kanamycine après 3 ans d'expérience.
Médecine et Hygiène n° 514 6-9-1961 p. 637

YOW E.M.
Kanamycin.
Practitionner 182 : 759-64 (6/59).

YOW E. M.
A quantitative in vitro study of survival of antibiotic sensitive persisters exposed to varying concentrations of the commonly used antibiotic.
Clin. Research 9 : 49 (1/61).

ZANGGER J.
Bakteriolgische empfindlichkaitsprüfung des neuen antibiotikums Kanamycin.
Dtsch. Med. Wschr. 85 : 142-5 (1/22/60).

-:-:-:-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Introduction	Page	1
Circonstances de découvertes	"	2
Propriétés Phisico-Chimiques	"	3
Propriétés Bactériologiques	"	4
Propriétés Pharmacologiques	"	7
La Kanamycine en thérapeutique humaine	"	10
Etude Clinique	"	17
Observations Personnelles	"	22
I - Traitement continu à la Kanamycine	"	22
II - Traitement discontinu à la Kanamycine	"	59
III - La Kanamycine comme couverture opératoire	"	75
Résultats obtenus	"	86
Résultats en valeur relative	"	107
Conclusions	"	110
Bibliographie	"	112

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-